

Projecto de Licenciatura:

Desenvolvimento de Aplicação para Dosagem de Radiofármacos

Engenharia Biomédica

Natalino de Jesus Santos Andrade

O presente Projecto de Licenciatura foi realizado sob a orientação do Professor Dr. António Jorge da Silva Trindade Duarte, do Departamento de Gestão Industrial, da Escola Superior de Tecnologia e Gestão – ESTiG

Bragança, Julho de 2010

DEDICATÓRIA

Dedico o meu relatório final de Projecto de Licenciatura à minha família, em particular aos meus pais: José Andrade da Cruz e Felismina dos Santos Correia, e à minha Irmã, Maria Madalena dos Santos Andrade, pelo apoio e encorajamento prestado em todos os momentos.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Professor Doutor António Trindade Duarte, pela paciência, atenção, zelo e pela boa coordenação do presente projecto.

Ao Dr. Luís Hugo Duarte, especialista em Medicina Nuclear do IPO, pelo apoio na revisão e pela disponibilização de dados na elaboração do projecto.

À Professora Dr.^a. Cristina Teixeira da Escola Superior de Saúde de Bragança (ESSa), pela disponibilidade no fornecimento de bibliografias.

Ao Professor Doutor João Paulo Pais de Almeida da Escola Superior de Tecnologia e Gestão do Departamento de Matemática pelo apoio prestado na dedução da fórmula da cinética radioactiva e por toda a disponibilidade demonstrada.

Finalmente, o meu obrigado, à minha namorada e a todos os meus colegas e amigos que de uma forma directa ou indirecta contribuíram para na realização desse trabalho.

RESUMO

Neste projecto foi desenvolvida uma ferramenta informática para dosagem de radiofármacos que permite o cálculo automático de doses (em unidades de volume) a administrar a vários sujeitos inscritos para uma sessão de exames/tratamentos numa unidade de Medicina Nuclear. O cálculo das doses tem em conta as características e quantidade do radiofármaco disponível, a cinética do decaimento radioactivo, os horários previstos de administração e a massa corporal dos sujeitos a tratar. As mais-valias da ferramenta são a precisão dos resultados e a rapidez de cálculo. A ferramenta foi desenvolvida sobre uma folha de cálculo electrónica. Ademais, procedeu-se à estimativa do impacto económico da ordenação (por ordem decrescente da massa corporal) dos sujeitos a tratar numa sessão. Uma vez que muitos radiofármacos são materiais caros o conhecimento das economias potenciais da ordenação é útil para estabelecer estratégias de marcação de exames. Esta estimativa foi feita com o recurso a técnicas de simulação.

Palavras-chave: Medicina Nuclear; Radiofármaco

ABSTRACT

In this project, a computer tool for radiopharmaceuticals dosage was developed, allowing the automatic calculation of doses (in volume units) to be administered to several individuals enrolled in a exams/treatments session on a Nuclear Medicine unit.

The calculation of doses accounts for the characteristics and quantities of the available radiopharmaceutical, the radioactive decay kinetics, the expected administration schedule and the individual's body mass. The added values of this tool are the accuracy of the results and the calculation speed. . The tool was developed over an electronic spreadsheet.

Moreover, the economic impact of the individuals ordering (by decreasing body mass) in a given session was estimated. Because many radiopharmaceuticals are expensive materials, the knowledge of the potential economy in ordering is useful to design scheduling strategies. This estimate was done using simulation technics.

Keywords: Nuclear Medicine; Radiopharmaceuticals

ÍNDICE GERAL

DEDICATÓRIA.....	II
AGRADECIMENTOS.....	III
RESUMO	IV
ABSTRACT	V
ÍNDICE GERAL	VI
ÍNDICE DE FIGURAS.....	VIII
LISTA DE ABREVIACÕES.....	X
CAPÍTULO I - INTRODUÇÃO	1
1.1 ÂMBITO E MOTIVAÇÃO	1
1.2 ESTRUTURA DO TRABALHO.....	2
CAPÍTULO II – FÍSICA NUCLEAR E APLICAÇÕES À MEDICINA	3
2.1 INTRODUÇÃO.....	3
2.2 A DESCOBERTA DA RADIOACTIVIDADE NATURAL	4
2.3 REACÇÕES NUCLEARES.....	6
2.3.1 Acerto da Reacção Nuclear.....	8
2.3.2 Tipos e Propriedades da Radiação Nuclear.....	9
2.4 RADIAÇÕES IONIZANTES	14
2.5 RADIOACTIVIDADE INDUZIDA E PRODUÇÃO DE RADIONUCLÍDEOS DE INTERESSE CLÍNICO	15
2.6 CINÉTICA DO DECAIMENTO.	17
2.7 MEDICINA NUCLEAR	21
2.7.1 Aplicações da Medicina Nuclear.....	22
2.7.2 Modalidades de Obtenção das Imagens	23
2.7.3 Áreas de Aplicação da Medicina Nuclear	23
2.7.4 Precauções Operacionais.....	26
2.8 RADIOFÁRMACIA.....	27
2.8.1 Processo de Administração do Radiofármaco.....	27
2.8.2 Vias de Administrações do Radiofármaco.....	28
2.8.3 Acções Farmacológicas e Reacções Adversas dos Radiofármacos.....	28
2.8.4 Períodos de Semi-desintegração dos Radiofármacos.....	29
2.8.5 Características Ideias de um Radiofármaco.....	30
2.8.6 Tipos de Radiofármacos	31
CAPÍTULO III – ELABORAÇÃO DE UM DOSEADOR.....	35

3.1 INTRODUÇÃO.....	35
3.2 DESCRIÇÃO DO PROBLEMA	36
3.3 SOLUÇÃO IMPLEMENTADA	37
3.4 FERRAMENTA DESENVOLVIDA.....	39
CAPÍTULO IV - SIMULAÇÃO DO IMPACTO ECONÓMICO DA ORDENAÇÃO DOS SUJEITOS	42
4.1 INTRODUÇÃO.....	42
4.2 METODOLOGIA.....	43
4.3 RESULTADOS.....	44
4.3.1 <i>Influência do Coeficiente de Variação na Poupança</i>	<i>44</i>
4.3.2 <i>Influência do Tempo de Meia-vida na Poupança.....</i>	<i>46</i>
4.3.4 <i>Influência do Número de Pacientes na Poupança.</i>	<i>48</i>
4.4 COMENTÁRIO FINAL.....	49
CONCLUSÃO E TRABALHO FUTURO.....	50
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	51

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Fluorescência do vidro devido à incidência do raio catódico na extremidade oposto do tubo.....	4
Figura 2 – Origem do raio X (na parede do tubo ou no objecto metálico colocado em frente ao cátodo)	5
Figura 3 – Experiência de Becquerel. Radiação capaz de atravessar corpos opacos como a folha de alumínio análoga ao raio X	6
Figura 4– Primeira reacção nuclear induzida por Cockcroft e Walton	7
Figura 5 – Trajectória da radiação α	10
Figura 6 – Influência dos campos eléctricos e magnéticos sob a radiação α	11
Figura 7 – Detenção da radiação α por folha de papel por ser pouco penetrante.....	11
Figura 8 – Trajectória característica da radiação β	12
Figura 9 – Penetração da radiação β em diferentes meios.	12
Figura 10 – Trajectória de propagação da radiação γ	13
Figura 11 - Penetração da radiação γ em diferentes meios.	14
Figura 12 - Princípio básico de funcionamento PET.	25
Figura 13 – Gráfico representativo do decaimento dum radionuclídeo ao longo do tempo ($T_{1/2}$).....	29
Figura 14 – Instruções para o cálculo da dosagem utilizando o doseador elaborado.	39
Figura 15– Exemplo influência do coeficiente de variação na poupança	45
Figura 16– Exemplo influência do tempo de meia-vida na poupança	46
Figura 17 – Exemplo influência do intervalo entre administrações na poupança.....	47
Figura 18 – Exemplo influência do número de pacientes na poupança	48

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Cargas e massas das diversas radiações nucleares.....	9
Tabela 2 - Tipos de reacção nucleares.	10
Tabela 3 - Exemplos dos radionuclídeos mais utilizados em diagnóstico.	16
Tabela 4 – Exemplos de radionuclídeos para terapia.	17
Tabela 5 – Exemplos de radiofármacos de perfusão usados no diagnóstico clínico.....	32
Tabela 6 - Exemplos dos radiofármacos específicos utilizados no diagnóstico clínico.....	33
Tabela 7 - Radiofármacos utilizados na terapia	34
Tabela 8 – Exemplo da introdução de dados nas células da ficha técnica do doseador.....	40
Tabela 9 – Exemplo da introdução das massas dos sujeitos no campo “Massas” do doseador.	40
Tabela 10 – exemplo da introdução do horário da dosagem.....	41
Tabela 11 – Cálculo dos intervalos de confiança para a poupança média usando a massa corporal e desvios -padrão.....	45
Tabela 12 – Cálculo dos intervalos de confiança para a poupança média usando os tempos de meia-vida.....	46
Tabela 13 – Cálculo dos intervalos de confiança para a poupança média utilizando vários intervalos entre administração.....	47
Tabela 14 – Cálculo dos intervalos de confiança para a poupança média usando números variáveis de pacientes.....	48

LISTA DE ABREVIACÕES

A – Número de massa de um elemento ou de uma espécie atómica.

A₀ – Actividade inicial.

Bq – Becquerel (unidade no SI radioactividade).

Ci – Curie (unidade da radioactividade).

eV – Electrão-Volt.

k – Constante de decaimento

K – Quilo - Múltiplo duma unidade SI (quilo = 10^3).

M – Mega - Múltiplo duma unidade SI (Mega = 10^6).

MAA – Macroagregados de Albumina.

N – Número inicial de átomos.

PET – Tomografia de Emissão de Positrões.

RMN - Ressonância Magnética Nuclear.

SI – Sistema Internacional de unidades.

SPECT – Tomografia de Emissão de fotão Único.

T_{1/2} – Período de meia-vida física.

T_b – Período de meia-vida biológica.

TI – Transição Isomérica.

Z – Número atómico dum elemento.

α – Partícula alfa.

β – Partícula beta.

CAPÍTULO I – INTRODUÇÃO

1.1 Âmbito e Motivação

Hoje em dia, verifica-se que as fronteiras entre as diferentes áreas do conhecimento estão cada vez mais fracas comparativamente ao passado e deste modo tem havido maior intercâmbio entre as diversas áreas científicas existentes, como as acções de cooperação, com vista a obter melhorias significativas nas respostas dadas aos desafios da sociedade.

A cooperação científica assume deste modo um papel importante, pois tem vindo a encontrar soluções aos problemas que permitam melhorar substancialmente a vida dos seres humanos. Um dos exemplos a referir é a engenharia biomédica, que é um veículo de transporte das técnicas de engenharia para o mundo médico, buscando colmatar as deficiências existentes, pois com a globalização e as constantes descobertas têm exigido actualizações e inovações que se adequem às exigências e expectativas da população.

O presente trabalho foi realizado no âmbito da unidade curricular de Projecto, cujo principal objectivo é a elaboração de uma ferramenta de dosagem (doseador) de radiofármacos utilizando uma folha de cálculo, tendo surgido de um contacto informal com uma unidade de Medicina Nuclear.

A ferramenta a elaborar deverá calcular a dose (em mililitros) de um fármaco a administrar tendo em conta a massa do indivíduo, a actividade inicial do radiofármaco presente e a hora de administração bem como outras restrições práticas. Na unidade de saúde em questão, não existia uma ferramenta do género, sendo as doses calculadas informalmente através de julgamento médico e da experiência.

O objectivo da administração de radiofármacos é a obtenção de imagens funcionais e estruturais de certos órgãos, tecidos ou tumores, feita em exames de imagiologia clínica.

Com o decurso do trabalho surgiu a oportunidade de estimar o impacto económico da ordenação (decrecente da massa corporal) dos sujeitos a serem doseados. Esse estudo foi feito recorrendo à simulação.

1.2 Estrutura do Trabalho

O presente trabalho está estruturado em 4 capítulos e tem como objectivo a elaboração de um doseador de radiofármacos. Os parágrafos seguintes apresentam um resumo do que será desenvolvido em cada capítulo.

O Capítulo I é a presente introdução. O Capítulo II consiste numa breve exposição teórica sobre a Física Nuclear e as aplicações à Medicina, apresentando-se alguns conceitos básicos associados a esta ciência, tais como: a radioactividade, as radiações particularizadas e electromagnéticas, a Medicina Nuclear e os radiofármacos. Este capítulo tem como objectivo enquadrar o trabalho desenvolvido na parte prática (capítulos seguintes).

O Capítulo III descreve a vertente prática do trabalho que consistiu na elaboração de um doseador de radiofármacos, uma ferramenta flexível com a capacidade de calcular doses de radiofármacos a serem administradas a vários pacientes, numa sessão de exames ou tratamentos, numa unidade de Medicina Nuclear.

O Capítulo IV tem também um cariz prático, e consiste na determinação do impacto económico na ordenação (por ordem decrescente da massa corporal) dos sujeitos a serem doseados, recorrendo a técnicas de simulação.

CAPÍTULO II - FÍSICA NUCLEAR E APLICAÇÕES À MEDICINA

2.1 Introdução

A constituição da matéria era um facto que já preocupava os antigos filósofos. Demócrito [(460 a.C. - 370 a.C.), em 600 a.C.] propôs que a matéria, era constituída por átomos ou partículas indivisíveis de natureza idêntica (do grego indivisível). Os estudos acerca da constituição da matéria permaneceram ocultos até meados do século XVII quando começaram a surgir novas hipóteses e vários modelos atómicos, até que em 1911 Ernest Rutherford (1871-1937) e Bohr (1885 – 1962) lançam um modelo atómico constituído por uma parte central, o núcleo, onde se localizam as cargas positivas (prótons) e os neutrões e, na órbita do núcleo, giram os electrões, assemelhando-se ao nosso sistema solar. Os elementos químicos diferenciam-se uns dos outros exactamente pelo número de prótons que existe no seu núcleo.

2.2 A Descoberta da Radioatividade Natural

O estudo experimental da condutividade eléctrica dos gases (iniciado por volta de 1853) despertou o interesse de vários físicos da época. As experiências eram feitas utilizando, tubos de raios catódicos, inventados pelo inglês William Crookes. Esses tubos continham ar ou qualquer outro gás rarefeito produzido com uma bomba de vácuo e nas extremidades dos tubos localizavam-se dois eléctrodos metálicos, entre os quais se estabeleciam diferenças de potencial/tensões elevadas verificando-se que os gases possibilitavam a passagem de carga (corrente eléctrica) acompanhada de feixes luminosos sempre que se aplicavam aos eléctrodos tensões adequadas e, quando a pressão do gás baixasse, (da ordem de 0.001 [mmHg]) verificava-se que a luminosidade desaparecia. E havia emissão de fluorescência no lado oposto do tubo por parte dos raios catódicos (provenientes do cátodo/eléctrodo com carga negativa). [3]

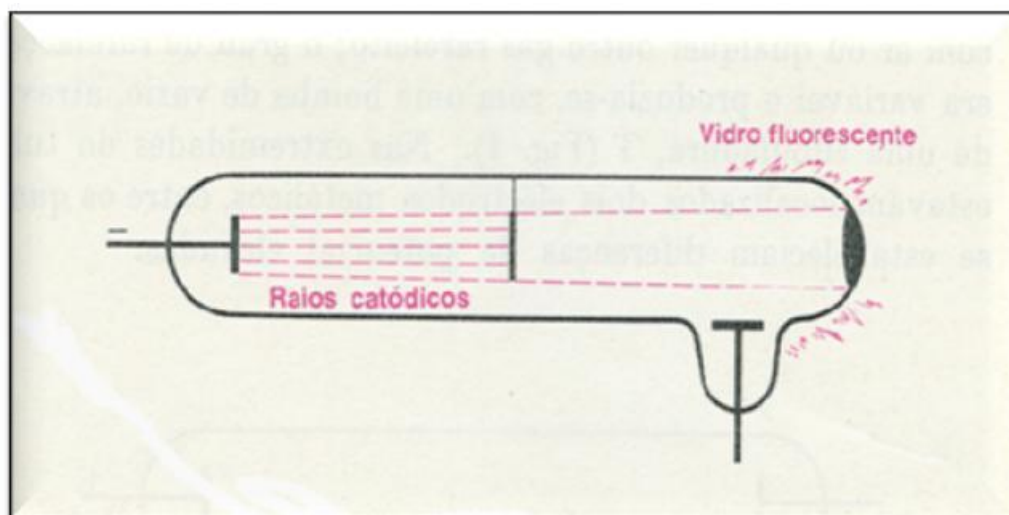


Figura 1 – Fluorescência do vidro devido à incidência do raio catódico na extremidade oposta do tubo

Como muitos dos físicos da época Wilhelm Konrad Röntgen (1845-1923) pesquisava o tubo de raios catódicos, durante as experiências de descarga em gases rarefeitos constatou que uma camada de platinocianeto de bário, se tornava fluorescente na vizinhança de um tubo de raios catódicos.

Röntgen verificou que a radiação proveniente dos raios catódicos possuía a propriedade de impressionar chapas fotográficas protegidas (envolvidas em folhas metálicas finas) e produzia luminescência em muitas e variadas substâncias. Verificou ainda que a tal radiação proveniente dos raios catódicos que excitava a fluorescência era muito energética, difícil de

deter, tinha uma elevada capacidade de penetração, e atravessava camadas de espessuras apreciáveis. [18]

Röntgen não sabia qual era a natureza desses raios e designou-os por raios X. Supunha-se que a origem desses raios X ou estava na parede do tubo ou no objecto colocado à frente do cátodo (anti-cátodo). [3]

Pela descoberta dos raios X Wilhelm Konrad Röntgen foi o primeiro a receber o Prémio Nobel de Física, em 1901.

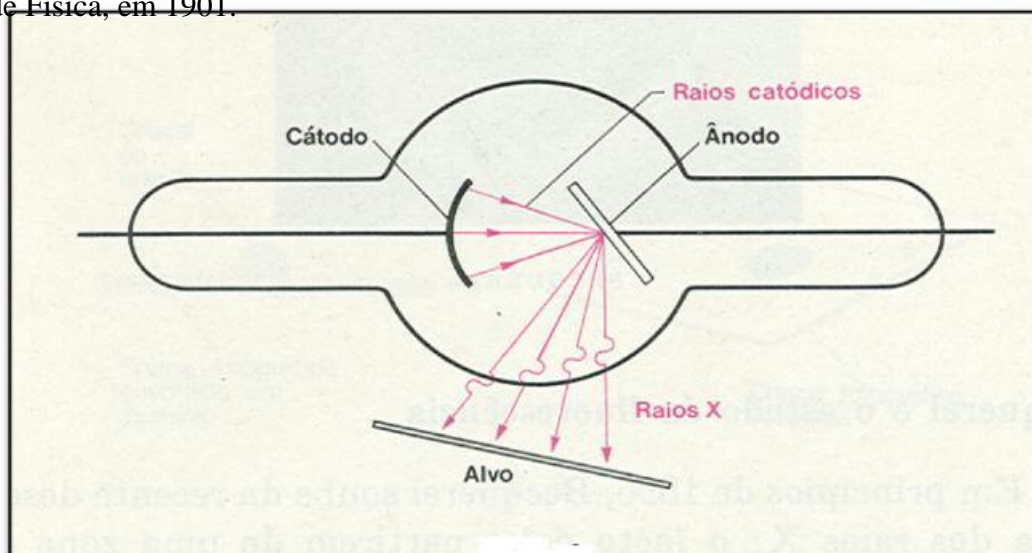


Figura 2 – Origem do raio X (na parede do tubo ou no objecto metálico colocado em frente ao cátodo)

A descoberta da radioactividade está intimamente ligada à descoberta dos raios X, uma vez que o estudo dos raios catódicos está associado ao fenómeno radioactivo (emissão espontânea de radiação) com transmissão de energia através do espaço e sob a forma de onda ou de partículas. [3]

No princípio do ano 1896, Antoine Becquerel (1852-1908), sabendo da recente descoberta dos raios X e do facto destes partirem de uma zona do tubo tornada fluorescente decidiu verificar a possível relação da fluorescência com a emissão de raios X, procurando descobrir a possibilidade da existência duma outra radiação semelhante ao raio X, emitida pelas substâncias que se tornavam fluorescentes quando expostas à luz solar. Assim, iniciou a sua pesquisa estudando as propriedades da luminescência do sulfato duplo de uranila e potássio/sal de urânio [$K_2 U_2 (SO_4)_2$].

Ocasionalmente ao guardar numa gaveta, um composto de urânio juntamente com uma chapa fotográfica, havendo depois revelado a chapa, Becquerel verificou que o urânio presente (urânio molecular - U_2) impressionou as chapas fotográficas que estavam protegidas dos raios solares por uma lâmina de alumínio, verificou que essas radiações eram energéticas,

penetrantes e neutras semelhantes aos raios X de Röntgen e designou-a de “radiação radiante”.

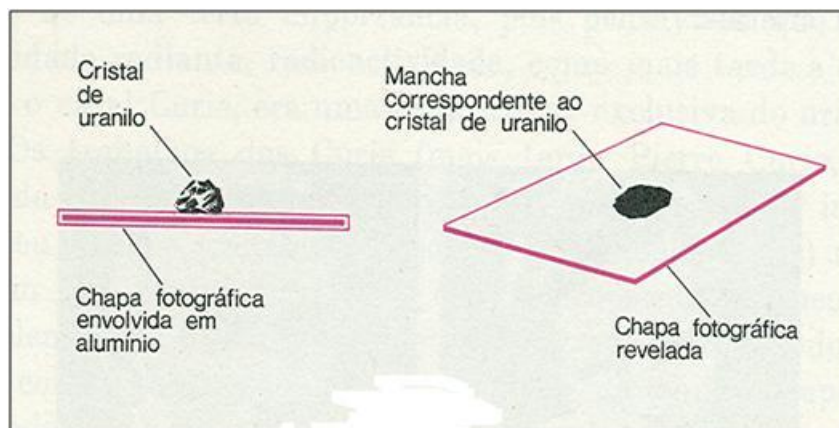


Figura 3 – Experiência de Becquerel. Radiação capaz de atravessar corpos opacos como a folha de alumínio análoga ao raio X

Pierre Curie (1859-1906) e Marie Curie (1867-1934) interessaram-se pelas descobertas de Becquerel e os seus trabalhos basearam-se nas descobertas de novas substâncias (para além do Urânio), que apresentassem a tal radiação verificada por Becquerel. Constataram que o Tório (Th-232) emitia uma radiação análoga ao do Urânio. [6]

O casal Curie descobriu que não havia semelhança entre o fenómeno da radioactividade e a radiação X (ideia inicial de Becquerel), pois as radiações radioactivas eram de outra natureza na medida em que não tinham o mesmo poder de penetração através da matéria e não eram deflectidas por campos eléctricos e magnéticos.

Marie Curie sugeriu que o tal fenómeno, “a radiação radiante” que Becquerel observou, se chamasse radioactividade e também sugeriu que qualquer substância, tal como o Urânio, que emita espontaneamente radiações sejam denominados por substâncias radioactivas. [3]

Por volta de 1898 Ernest Rutherford e Paul Villard (1860-1934) ao estudarem o efeito do campo eléctrico sobre os raios catódicos e outros raios, identificaram três tipos de emissões de núcleos instáveis e usaram as três letras do alfabeto Grego (α , β e γ) para fazerem referência aos diferentes tipos de radiação de partículas (α e β), e ondas (γ) detectados.

2.3 Reacções Nucleares

Os estudos de Ernest Rutherford e Paul Villard permitiram determinar a origem da radioactividade, verificando-se que ela provinha de radionuclídeos (átomos com núcleos instáveis), que emitem espontaneamente pequenas partículas ou radiação electromagnética de elevada energia, dando origem a um outro núcleo mais estável.

Os núcleos estáveis não emitem partículas nem radiação uma vez que apresentam uma certa estabilidade nuclear, pois nesses núcleos existem atracções de curto alcance entre protão e protão, neutrão e neutrão e entre protão e neutrão, atracções essas que se sobrepõem à repulsão coulômbica (verificada no núcleo), ou seja, os núcleos estáveis não se desintegram.

Os 109 elementos químicos existentes na tabela periódica que têm número atómico superior a 83 são radioactivos ou seja, emitem espontaneamente radiações na forma de partículas ou na forma de ondas.

O uso de aceleradores de partículas (dispositivos que utilizam campos electromagnéticos para impulsionarem, as partículas subatómicas carregadas (neutrão, protão) a adquirirem altas velocidades e elevadas energias, na ordem dos biliões de eV), e o seu constante aperfeiçoamento permitiu o avanço notável no estudo das reacções nucleares.

Hoje, praticamente todos os nuclídeos (núcleos de átomos que emitem radioactividade) foram sujeitos a bombardeamento com diversos projecteis como protões, neutrões, partículas α , raios γ , etc., podendo algumas centenas de reacções nucleares serem examinadas e estudadas.

John Cockcroft (1897-1967) e Ernest Thomas Walton (1903-1995) iniciaram o estudo do núcleo atómico e foram os primeiros a realizar uma reacção nuclear induzida com partícula carregadas. Em 1951, Cockcroft e Walton, foram premiados com o Prémio Nobel de Física pelos trabalhos no uso de partículas aceleradas.

A primeira reacção nuclear induzida foi por colisão de um protão (${}^1_1\text{H}$) com o núcleo do lítio (${}^7_3\text{Li}$) resultando em dois átomos de hélio.

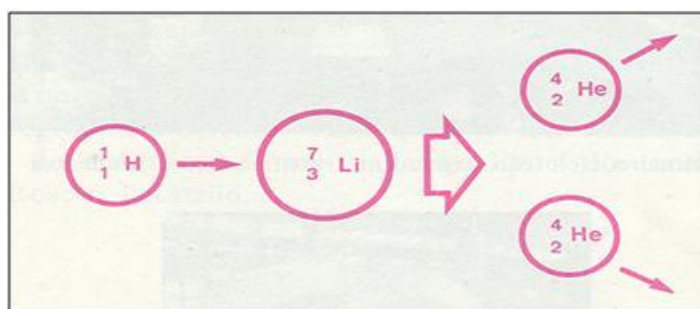


Figura 4— Primeira reacção nuclear induzida por Cockcroft e Walton

2.3.1 Acerto da Reacção Nuclear

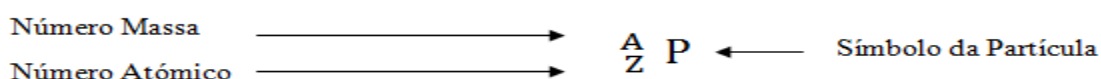
Uma reacção nuclear implica um rearranjo dos constituintes nucleares, uma vez que o núcleo resultante é diferente do original.

Utiliza-se uma equação nuclear para descrever uma reacção nuclear (decaimento radioactivo de nuclídeos instáveis).

Uma equação nuclear, tal como uma equação química deve ser acertada, seguindo-se duas regras, a da conservação mássica e a da conservação atómica: a regra da conservação mássica – segundo a qual o número total de prótons e de neutrões nos produtos e nos reagentes deve ser o mesmo ou dizer simplesmente que a soma (prótons+ neutrões) do número de massa deve ser igual nos dois lados da equação, e a regra da conservação atómica segundo a qual o número total de cargas nucleares nos produtos e nos reagentes deve ser o mesmo ou dizer simplesmente que o número atómico deve ser igual nos dois lados da equação.

A diferença entre a reacção química e a nuclear resume-se no seguinte: nas reacções químicas o rearranjo de átomos é feito por quebra de ligações químicas; na destruição e na formação de ligações só estão envolvidos electrões em orbitais atómicas; as reacções são acompanhadas por absorção ou libertação de quantidades de energia relativamente pequenas e as velocidades das reacções são influenciadas pela temperatura, pressão, variação na concentração e catalisadores. Já na reacção nuclear os elementos (isótopos dos mesmos elementos, isto é, com mesmo número atómico) são convertidos uns nos outros; podem estar envolvidos neutrões, electrões e outras partículas elementares; as reacções são acompanhadas por absorção ou libertação de grandes quantidades de energias e, contrariamente à reacção química, as velocidades das reacções nucleares não são afectadas pela temperatura, pressão e catalisadores.

Qualquer decaimento nuclear pode ser representado por uma equação nuclear, na qual são acertadas os números de massa (A) e o número atómico (Z) das partículas e esses símbolos, A e Z, de cada partícula (P) são especificados.



Em 1909 Frederick Soddy (1877-1956) e Ernest Rutherford imaginaram e realizaram experiências que permitiram, de modo contundente, estabelecer a natureza das partículas alfa.

Concluíram que as partículas alfa são núcleos do átomo de hélio (${}^4_2\text{He}$) que, por perda de velocidade e captura electrónica, se transformam em átomos de Hélio.

Frederick Soddy e Ernest Rutherford formularam uma hipótese verdadeiramente revolucionária para a época dizendo que o fenómeno de radioactividade está intimamente ligado ao interior do átomo que se altera consoante a transformação que o átomo vai sofrendo. Assim, após a emissão radioactiva, o átomo que resulta é diferente do átomo emissor original, pois durante a emissão radioactiva o átomo perde a sua identidade.

Frederick Soddy e Ernest Rutherford postularam o seguinte:

- A emissão radioactiva constitui um fenómeno irreversível, uma vez que o átomo resultante não é capaz de capturar a partícula emitida para regenerar o átomo emissor (ao contrário da reacção química onde a ionização é um fenómeno reversível, pois um átomo que perde um electrão é capaz de voltar ao estado inicial por captura electrónica).
- A emissão radioactiva faz perder a identidade ao átomo emissor, que passa de um átomo de uma dada espécie química para outra espécie química diferente.

2.3.2 Tipos e Propriedades da Radiação Nuclear

Existem vários tipos de radiação nuclear:

- Radiação nuclear por emissão de partículas – A radiação alfa (α) e a radiação beta (β) \Rightarrow Possuem massa, carga eléctrica e velocidade (dependente do valor de sua energia);
- Radiação nuclear por emissão de onda electromagnética – A radiação gama (γ) \Rightarrow Não possui massa e propaga-se com a velocidade de 300.000 km/s, para qualquer valor de sua energia. [23]

Radiações nucleares		Carga	Massa atómica	Símbolo
Partícula alfa (α)		2	4	${}^4_2\alpha$ ou ${}^4_2\text{He}$
Partícula beta (β)	-	-1	0	β^- ou ${}^0_{-1}e$
	+	1	0	β^+ ou ${}^0_{+1}e$
Raio gama (γ)		0	0	${}^0_0\gamma$

Tabela 1 - Cargas e massas das diversas radiações nucleares.

A radiação alfa (α) – É constituída por átomos de hélio, duplamente ionizados, isto é núcleos de átomos de hélio (um átomo de hélio, com menos dois electrões nas orbitais).

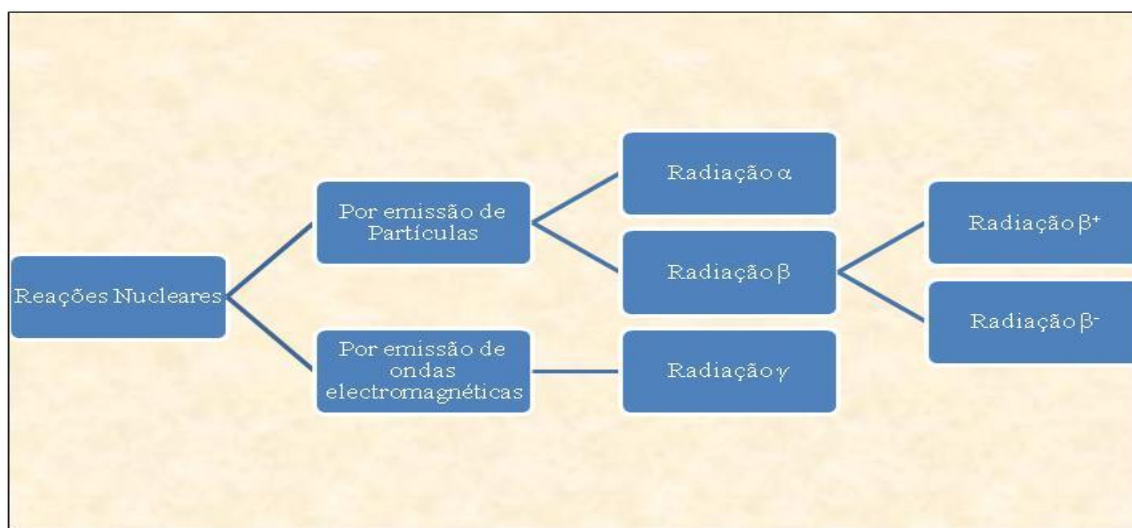
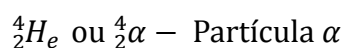


Tabela 2 - Tipos de reacção nucleares.

A radiação alfa (α) – É constituída por átomos de hélio, duplamente ionizados, isto é núcleos de átomos de hélio (um átomo de hélio, com menos dois electrões nas orbitais).



A radiação α move-se com uma velocidade da ordem de 0,1 da velocidade da luz, cerca de 3.000.000 [km/s] no ar as suas trajectórias são rectilíneas. [3]

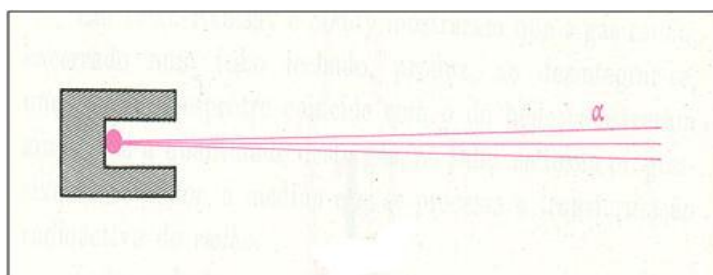


Figura 5 – Trajectória da radiação α .

A radiação α é desviada pelos campos eléctricos e magnéticos, devido à carga positiva que as partículas transportam; o desvio faz-se, contudo, com certa dificuldade e só por acção de campos intensos, devido à grande inércia das partículas α . [3]

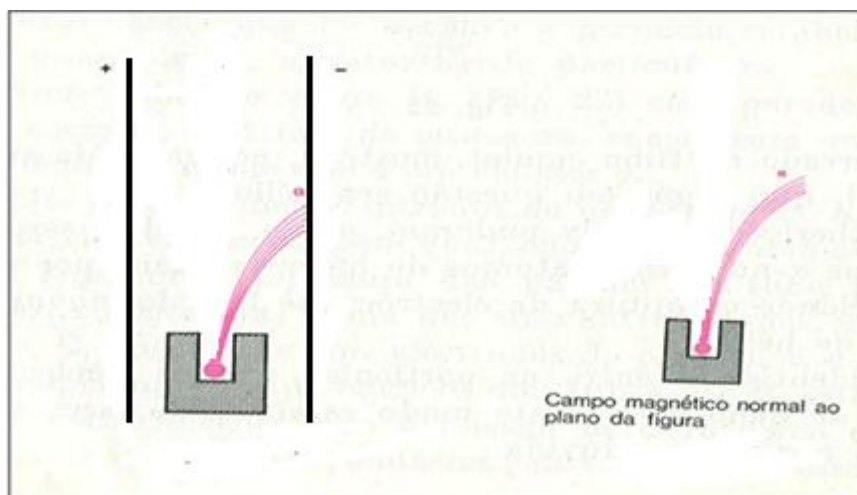


Figura 6 – Influência dos campos eléctricos e magnéticos sob a radiação α .

É muito pouco penetrante, atravessando escassos centímetros de ar e lâminas metálicas de apenas algumas centésimas de milímetro. É detida por lâminas finas de qualquer sólido, como uma simples folha de papel. O fraco poder de penetração desta radiação deriva da forte interação que as partículas α experimentam com a matéria. [3]

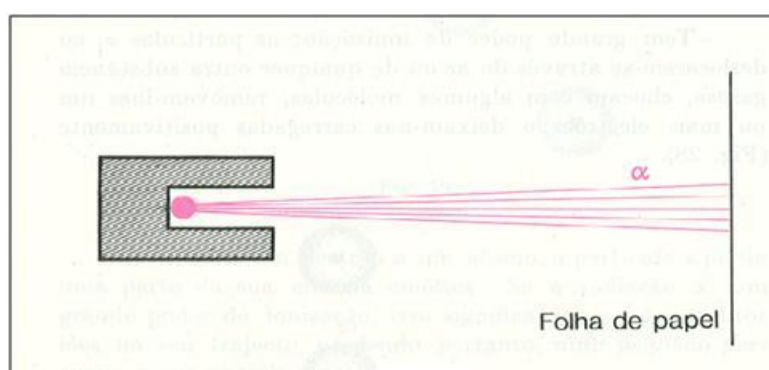


Figura 7 – Detenção da radiação α por folha de papel por ser pouco penetrante.

A radiação α tem grande poder de ionização, as partículas α , ao deslocarem-se através do ar ou de qualquer outra substância gasosa, chocam com algumas moléculas, e removem-lhes um ou mais electrões e deixando-as carregadas positivamente.

Essas partículas libertam grandes quantidades de energia num curto trajecto, são localmente destrutivas de tecidos biológicos, sendo os radionuclídeos emissores dessas partículas utilizados como agentes terapêuticos, depositados internamente ou colocados estrategicamente em proximidade de lesões. [3]

Radiação beta (β) – Existem dois tipos de radiação β : β^+ (positrão) e β^- (electrão); o positrão é idêntico ao electrão em todos os aspectos, excepto pela sua carga, +1 em vez de -1. [1]

Essas radiações são de alta energia e deslocam-se com velocidades, na ordem de 10^8 [m/s] no ar; as suas trajectórias não são rectilíneas pois os electrões (carga negativa) e os positrões (carga positiva) são facilmente desviados pelos choques com moléculas gasosas por terem pequena massa. [3]

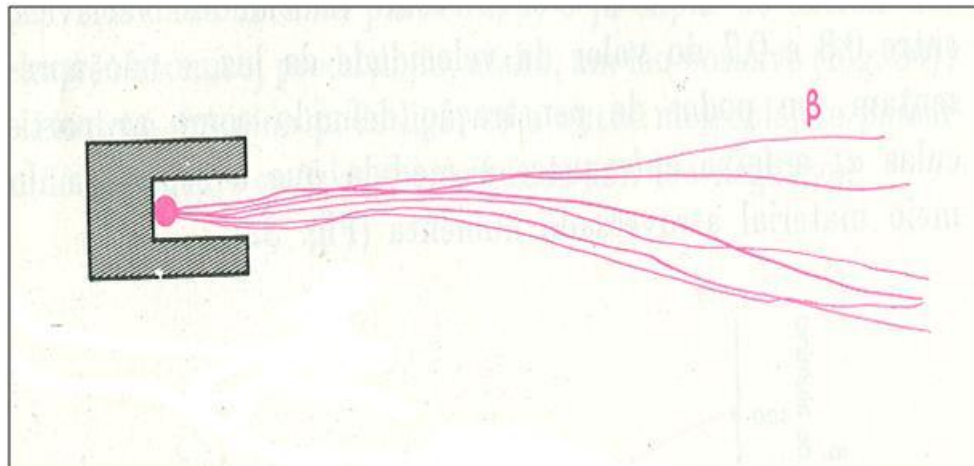


Figura 8 – Trajectória característica da radiação β .

As partículas β podem deslocar-se numa faixa de mais 3 [m] no ar e de até cerca 1 mm no tecido biológico.

É mediantemente penetrante, estando o seu poder de penetração entre o da radiação alfa e da radiação gama.

As partículas β deslocam-se com velocidades superiores às partículas alfa, com velocidade variáveis entre 0,3 e 0,7 do valor da velocidade da luz. Por serem menores que as partículas alfa e interagirem menos intensamente com a matéria atravessam vários metros de ar e mais um milímetro de alumínio e metais leves. [3]

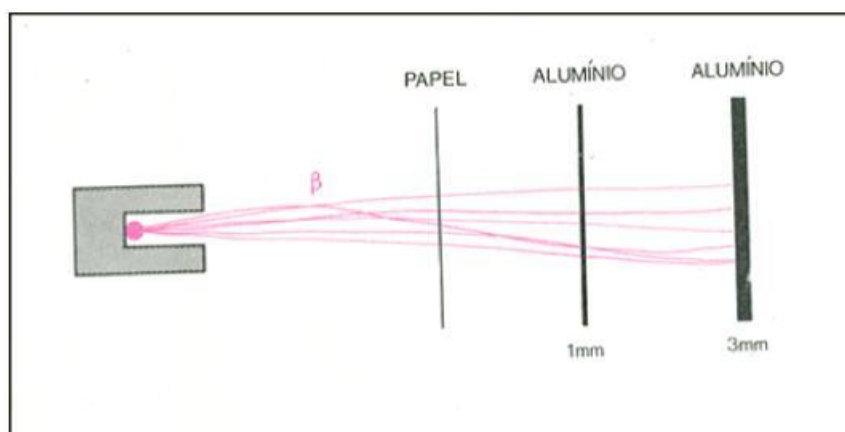
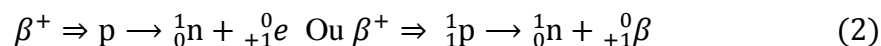


Figura 9 – Penetração da radiação β em diferentes meios.

Como já foi apontado, existem duas formas de radiação β , a radiação β^+ e a radiação β^- .

- A radiação β^+ - ocorre quando existe excesso de cargas positivas (protões) no núcleo, sendo então emitida uma partícula β positiva, chamada positrão, resultante da conversão do protão em neutrão.

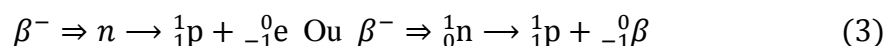
Equação que traduz a radiação β^+ :



O protão é convertido num neutrão com emissão de um positrão.

- A radiação β^- - é a outra forma de estabilização nuclear mediante emissão de partículas, quando existe no núcleo excesso de neutrões em relação a protões, através da emissão de uma partícula negativa (β^-), resultante da conversão do neutrão em protão.

Equação que traduz a ocorrência da radiação: β^-



O neutrão é convertido num protão com emissão de um electrão.

Portanto, a radiação beta resume-se na transformação de neutrões em protões (emissão de partícula β^-) ou na transformação de protões em neutrões (emissão de partícula β^+ ou seja de positrão).

A radiação gama (γ) – É uma radiação electromagnética, da mesma natureza da luz e dos raios X. A sua produção é natural, ao contrário da luz e do raio X. É uma consequência das radiações alfa ou beta, em que o núcleo resultante dessas radiações, ainda com excesso de energia, procura estabilizar-se emitindo esse excesso em forma de onda electromagnética, denominada radiação gama ou fotão. Propagam-se no ar em linha recta.

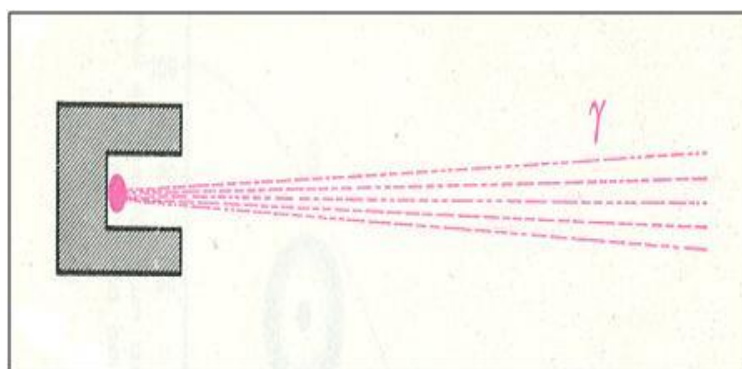


Figura 10 – Trajectória de propagação da radiação γ

A radiação gama tem grande poder de penetração, atravessando camadas de matérias com espessuras apreciáveis, sendo capaz de passar através de vários centímetros de chumbo.

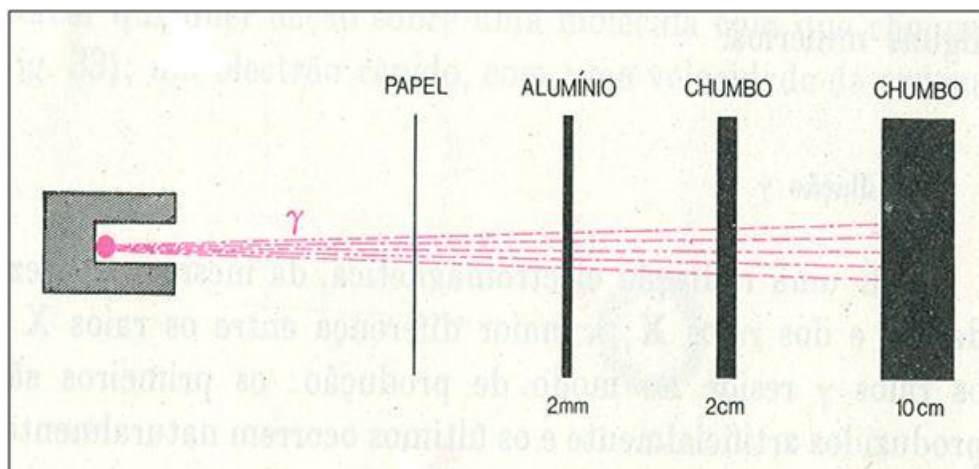


Figura 11 - Penetração da radiação γ em diferentes meios.

A radiação gama tem fraco poder ionizante sendo cerca de 100 vezes menor do que a radiação beta e cerca de 10000 vezes menor que a radiação alfa.

Como possui carga nula, não transporta carga eléctrica, logo não é desviada por campos eléctricos ou magnéticos.

2.4 Radiações Ionizantes

Os radionuclídeos têm a propriedade de emissão de radiação penetrante, isto é, radiações ionizantes.

A ionização é o mecanismo principal através do qual a energia é transferida da radiação para a matéria. O potencial de ionização de um átomo é a quantidade de energia necessária para ionizar o seu electrão menos fortemente ligado. Por causa da elevada atracção electrostática resultante, uma energia maior é requerida para retirar um segundo electrão do mesmo átomo. No entanto, nem todas as interacções de radiação com a matéria resultam em ionização.

As partículas ionizantes produzem danos nas células devido à ionização dos átomos e moléculas das células vivas que elas penetram.

As radiações ionizantes encontram-se divididas em dois tipos de categorias, as directamente ionizantes que consistem em partículas carregadas, tais como alfa (α) e beta (β), que interagem com os electrões alvo (da matéria) via força eléctrica coulômbica e a radiação indirectamente ionizante, as que incluem partículas neutras como os neutrões e fótons de alta energia como raios X e gama (γ).

A radiação ionizante apresenta riscos quer para o órgão ou tecido biológico quer para o meio exterior (o ambiente) pois ela é suficientemente penetrante, de tal forma que seja capaz de depositar energia ionizante na profundidade dos tecidos no corpo humano, podendo provocar danos nestes tecidos, representando, desta forma, um risco maior que as radiações que não podem penetrar.

No entanto, é importante considerar-se os dois tipos de riscos de radiação, o interno e o externo. O risco de radiação externo é o tipo de radiação que possui energia suficiente, sendo capaz de penetrar a barreira protectora da pele ($> 0,07$ cm) e depositar a sua energia dentro do corpo. Os riscos de radiação externos são dependentes do tipo e energia da radiação. Há três tipos principais de risco externo: raios X ou gama (γ), neutrões e partículas beta de alta energia (β^-) (> 200 keV). Cada um destes tipos de radiação é considerado penetrante. Estas partículas carregadas e raios podem interagir com os tecidos profundos no corpo. [22]

O risco de radiação interno origina-se de substâncias introduzidas no do organismo por inalação, ingestão, absorção pela pele, sendo então metabolizados e acumulados em compartimentos do organismo, dependendo de sua forma química particular.

Por exemplo, o iodo radioactivo na forma de NaI é volátil. Se inalado, aproximadamente 20-30% será metabolizado e captado pela glândula tiróide. Esse material radioactivo quando acumulado dentro do organismo é capaz de irradiar os tecidos sadios das vizinhanças.

2.5 Radioactividade Induzida e Produção de Radionuclídeos de Interesse

Clínico

Os radionuclídeos podem ser naturais ou artificiais. Os naturais são praticamente todos os isótopos dos elementos de número atómico superior a 83. Os radioisótopos artificiais são os elementos que são induzidos a emitirem radiações, por intermédio de reactores, e/ou aceleradores nucleares.

Os átomos estáveis, não se decompõem espontaneamente num outro isótopo ou nuclídeo (núcleo de um outro isótopo), porém podem vir a ser radioactivos (radionuclídeos) ao serem bombardeados com partículas de alta energia ou alto poder de ionização, como as partículas alfa, os neutrões e os electrões, a essa radioactividade designa-se radioactividade induzida que é semelhante à natural mas difere no modo de decaimento observado e na emissão de partículas.

É possível produzir-se radionuclídeos a partir da irradiação de alvos de núcleos estáveis com um fluxo conveniente de neutrões por exemplo, Mo-98 (n, γ) \Rightarrow Mo-99; N-14 (n, p) \Rightarrow C-14) ou por separação dos subprodutos da cisão (exemplo, I-131).

O Tecnécio-99m é o elemento radioactivo mais utilizado em Medicina Nuclear, uma vez que pode compor diferentes radiofármacos, destinados a diferentes órgãos e sistemas. [22]

O radionuclídeo Tc-99m pode ser produzido a partir do decaimento do Mo-99 que, pode ser produzido em reactor nuclear a partir da irradiação com neutrões de átomos de Mo-98 ou ainda como subproduto de cisão do Urânio.

No caso do bombardeamento de alvo de Mo-98, o Mo-99 é produzido por reacção do tipo neutrão - gama, (n, γ), na qual um neutrão é absorvido pelo átomo alvo e ocorre libertação da radiação gama no processo.

Outros elementos importantes produzidos em reactores nucleares por bombardeamento de núcleos estáveis com neutrões são o I-131 e I-125 produzidos por reacção (n, γ) seguida de decaimento e o P-32 e Na-24, produzidos por reacção (n, p) e (n, α), respectivamente. [22]

Radionuclídeo	Tempo de meia-vida	Modo de decaimento	Energia raios γ (keV)	Abundância da emissão γ (%)
^{99m} Tc	6 h	TI	140	89
¹³¹ I	193 h	β^- , g	364	81
¹²³ I	13 h	CE	159	83
⁶⁷ Ga	78 h	CE	93, 185, 300, 394	37, 20, 17, 5
¹¹¹ In	67 h	CE	171, 245	90, 94
²⁰¹ Tl	73 h	CE	135, 167	3, 20
¹¹ C	20,4 min	β^+	511	99,8
¹³ N	10 min	β^+	511	100
¹⁵ O	2,07 min	β^+	511	99,9
¹⁸ F	110 min	β^+	511	96,9
¹²⁴ I	4,2 dias	β^+	511	25
⁶⁴ Cu	13 h	β^+	511	38

NOTA: TI – transição isomérica; CE – captura electrónica

Tabela 3 - Exemplos dos radionuclídeos mais utilizados em diagnóstico.

Radionuclídeo	Tempo de meia-vida (dias)	Modo de decaimento	Energia máxima β (MeV)	Energia raios γ (MeV)	Alcance máximo nos tecidos (mm)
^{131}I	8,0	β^-	0,81	0,364 (81%)	2,4
^{32}P	14,3	β^-	1,71		8,7
^{67}Cu	2,6	β^-	0,57	0,185 (48%) 0,092 (23%)	–
^{177}Lu	6,7	β^-	0,5	0,113 (6,4%) 0,208 (11%)	–
^{89}Sr	50,5	β^-	1,46		8,0
^{186}Re	3,8	β^-	1,07	0,137 (9%)	5,0
^{153}Sm	1,9	β^-	0,8	0,103 (29%)	3,0
^{90}Y	2,7	β^-	2,27		12,0
^{188}Re	0,71	β^-	2,11	0,155 (15%)	10,8
$^{117\text{m}}\text{Sn}$	13,6	β^-	0,13	0,158 (87%)	0,3
^{213}Bi	0,76 h	α	8,0	0,440 (17%)	0,1
^{212}Bi	1 h	α	6,0	0,727 (7%)	70,0 mm
^{211}At	0,30	α	6,0	0,670 (0,3%)	65,0 mm
^{125}I	60,3	C E	0,4 keV (e ⁻ Auger)	25-35 keV	10,0 nm

Tabela 4 – Exemplos de radionuclídeos para terapia.

2.6 Cinética do decaimento.

Conhecida a natureza ou as propriedades da radiação emitida por substâncias radioactivas e sabendo que cada partícula é responsável pela ionização de um certo número de moléculas do ar ou de qualquer outro meio de propagação, a intensidade de uma fonte radioactiva, pode ser determinada através da ionização que produz e poderá exprimir-se em função do número de partículas emitidas em cada unidade de tempo.

Cada partícula alfa, beta ou onda electromagnética resulta da desintegração de um núcleo atómico radioactivo. Sendo então possível exprimir a intensidade de uma fonte radioactiva em função do número de desintegrações em cada segundo. Assim numa fonte com intensa actividade radiante será uma fonte em que muitos átomos sofrem desintegração em cada segundo.

Por exemplo:

- O Polónio (Po-210) e o Rádio (Ra-226) - são fontes radioactivas intensas.
- O Urânio (U-238) - é uma fonte radioactiva fraca, pois é o átomo com o núcleo mais pesado que existe naturalmente na Terra, contendo 92 protões e 135 a 148 neutrões.

Uma fonte radioactiva de fraca intensidade será uma fonte em que poucos átomos se desintegram por segundo.

Quaisquer nuclídeos que realizem a emissão de radiação de forma espontânea ou induzida, fazem-no de forma aleatória, isto é, se um único átomo radioactivo pudesse ser separado para observação, não haveria maneira de se prever em que momento o decaimento do seu núcleo iria ocorrer, uma vez que um núcleo radioactivo poderá desintegrar-se em qualquer instante após a sua formação.

Portanto, as desintegrações de todos os núcleos de uma espécie não ocorrem em intervalos de tempo iguais, mas sim obedecem a leis probabilísticas.

Dado um átomo, a probabilidade dele decair durante um intervalo de tempo Δt (dt) é “ kdt ”, sendo k é a constante de decaimento definida como a probabilidade por unidade de tempo de um átomo decair. Esse parâmetro é independente da idade do núcleo e das vizinhanças desse núcleo. Ela será sempre a mesma para todos os núcleos de um determinado tipo e nenhuma operação química ou física poderá alterar esta constante.

Isto porque factores como temperatura, pressão ou reacções químicas afectam apenas os electrões mais externos de um átomo não podendo, portanto, produzir alterações nas forças intra-nucleares que governam a constante de decaimento. [22]

O decaimento radioactivo pode ocorrer em cascata, caso o nuclídeo origine um outro nuclídeo (também instável), que também sofrerá decaimento. Certos elementos, ditos pesados (Urânio, Actínio e Tório), apresentam decaimentos sequenciais, até que se forme um elemento estável. A cinética de decaimento de uma substância radioactiva (num certo instante de tempo) é proporcional à quantidade dessa substância (presente nesse instante).

Ou seja, matematicamente, a cinética de decaimento é expressa por:

$$\frac{dN(t)}{dt} = k \cdot N(t) \Leftrightarrow N'(t) - k \cdot N(t) = 0 \quad (4)$$

Onde:

$N(t)$ – Quantidade de substância radioactiva presente no instante t . [Em unidade de massa].

$N'(t) \equiv \frac{dN(t)}{dt}$ – Taxa /Ritmo de decaimento (instântâneo).

t – Tempo. [Em unidade de tempo]

k – Constante de proporcionalidade/decaimento, depende da substância radioactiva [adimensional].

A cinética do decaimento é descrita por uma equação diferencial que representa a relação entre uma função e as suas derivadas. Chama-se equação diferencial a toda a equação que envolva uma função incógnita dependente de uma ou mais variáveis e derivadas dessa função incógnita.

A ordem de uma equação diferencial é a ordem da derivada de maior ordem que aparece na equação diferencial. A cinética do decaimento é portanto uma equação diferencial ordinária (EDO) de 1ª ordem.

Equação Diferencial Ordinária (EDO) linear e homogénea de 1ª ordem linear e homogénea reduz – se à seguinte fórmula:

$$N' + p(t) \cdot N = q(t) \quad (5)$$

Com p e q funções conhecidas.

A Solução geral da equação diferencial linear é dada por:

$$N = e^{-\int p(t)dt} \int e^{\int p(t)dt} q(t)dt + C e^{-\int p(t)dt}$$

Com: $\mu(t) = e^{-\int p(t)dt}$

Sendo $\mu(t)$ é o factor integrante. [Dependente de uma única variável (t)].

Para determinação a solução geral da equação diferencial ordinária vem:

$$N'(t) - kN(t) = 0 \quad (6)$$

Como é linear, isto é, está escrita na forma: $N' + p(t) \cdot N = q(t)$ então, $p(t) = -k$ e $q(t) = 0$

Tem-se, neste caso, que o factor integrante é dado da seguinte forma:

$$\mu(t) = e^{-\int -k dt} = \mu(t) = e^{kt} \quad (7)$$

Resolvendo a equação para determinar a solução da EDO:

$$N = e^{kt} \int e^{-kt} \cdot 0 dt + C e^{kt}$$

$$N = C e^{kt}$$

Se C for igual à quantidade inicial de substância radioactiva $[N_o]$ presente na amostra radioactiva no instante $t_o = 0$.

$$N = N_o \cdot e^{kt} \quad (8)$$

Então, a função anterior permite relacionar, para cada espécie radioactiva, o período de meia-vida (semi-desintegração) $T_{1/2}$, com a constante de desintegração k.

$$N(t) = N_o \cdot e^{kt} \therefore \frac{N(t)}{N_o} = e^{kt} \text{ e, como para } \frac{N(t)}{N_o} = \frac{1}{2} \text{ é } t = T_{1/2};$$

Logo:

$$N(T_{1/2}) = \frac{1}{2} N_0$$

Vem:

$$\frac{1}{2} = e^{k T_{1/2}};$$

Logaritmizando, tem-se:

$$T_{1/2} = \frac{\ln(\frac{1}{2})}{k} = -\frac{\ln(2)}{k} = -\frac{0.693147}{k}$$

O carácter estatístico da lei do decaimento radioactivo, descreve o comportamento de qualquer amostra radioactiva, pondo em evidência certas características especiais do fenómeno radioactivo.

À medida que o tempo passa a amostra radioactiva vai-se reduzindo, a actividade da amostra vai diminuindo e, portanto, há átomos que podem ficar imutáveis por um período de tempo indefinidamente longo. A perda de actividade da amostra é gradual e decrescente, portanto a lei do decaimento radioactivo é dado por:

$$N = N_0 \cdot e^{-kt} \quad (8.1)$$

O sinal menos “-” negativo no k , indica meramente que o número de átomos está a diminuir no tempo.

A lei do decaimento radioactivo traduz dois factos fundamentais:

- O número de átomos que se desintegram em cada unidade de tempo é proporcional ao número de átomos presentes;
- As reacções nucleares dão-se absolutamente ao acaso, entre os numerosos átomos presentes.

A cinética de decaimento muitas vezes é designada por actividade radioactiva e é representada pelo símbolo “ A ”:

$$A(t) = A_0 \cdot e^{-kt} \quad (9)$$

Como ela é proporcional ao número de átomos “ N ” presentes no instante t pode-se ter essa relação:

$$A(t) = k \cdot N(t) \quad (9.1)$$

A actividade radioactiva é expressa em desintegração por segundo ou Becquerel (Bq), onde 1 desintegração por segundo é igual a 1 Bq ou em Curie ($2,7 \times 10^{-11} \text{Ci} = 1 \text{Bq}$). Sendo o Becquerel a unidade de medida no Sistema Internacional (SI) para radioactividade, criada em homenagem a Henri Becquerel, é, definido como sendo a quantidade de material que decai por segundo, e o Curie corresponde a actividade de um grama do isótopo de Rádio (Ra-226), estudada pelos pioneiros de radiologia em 1898, Marie e Pierre Curie (de onde provém o nome da unidade).

2.7 Medicina Nuclear

A descoberta da radioactividade foi fulcral para o aparecimento da especialidade médica hoje por denominada Medicina Nuclear. As primeiras utilizações médicas da radioactividade foram principalmente para tratamentos de doenças. O primeiro registo de tratamento médico com uma substância radioactiva data de 1901 quando dois franceses: o dermatologista/médico Henri-Alexandre Danlos (1844-1912) e o físico Eugene Bloch, colocaram o Rádio (Ra-226) em contacto com uma lesão da pele provocada por tuberculose (doença infecciosa).

A OMS, em 1973, definiu a medicina nuclear como sendo “uma disciplina que engloba todas as aplicações médicas de materiais radioactivos no diagnóstico, tratamento e investigação médica, à excepção do uso de fontes seladas de radiação em radioterapia”.

Uma das primeiras aplicações da medicina nuclear data de 1934, com a produção do primeiro radionuclídeo artificial com interesse clínico (diagnóstico médico), o Fósforo 32 (P-32), pelo casal Curie. A partir deste período iniciou-se a caminhada conducente à utilização de radionuclídeos. O desenvolvimento do primeiro protótipo de *scanner* linear em 1949, por Cassen, constituiu o primeiro sistema de imagem. Este tipo de equipamento tornou-se a principal arma da Medicina Nuclear na realização de estudos nos anos 50 e início dos anos 60. No entanto, o importante avanço instrumental no âmbito da imagem de Medicina Nuclear surgiu com o aparecimento da gama-câmara. Todavia, em Portugal, só em 1950 surgem as primeiras aplicações clínicas, as quais eram realizadas nos laboratórios designados por “Laboratórios de Radioisótopos” – sendo o primeiro inaugurado em 1953, no Instituto Português de Oncologia de Francisco Gentil de Lisboa. [20]

A medicina nuclear, surgiu em Portugal na metade do século XX, no início do ano 50, com a descoberta de um aparelho denominado tubo fotomultiplicador, o qual convertia um sinal luminoso, de fraca intensidade, em corrente eléctrica. O fotomultiplicador é acoplado a um material cintilante/luminescente (por exemplo o iodeto de sódio, NaI) que quando atingido por uma radiação de elevada energia, permite detectar as radiações de forma eficiente. A Medicina nuclear primordial baseava-se essencialmente nos radioisótopos do iodo (I-130), para tratar de problemas da tiróide e mais tarde passou a usar o iodo-131 obtido artificialmente. [2]

Actualmente a medicina nuclear ganhou uma dimensão vasta tornando-se numa área/especialidade multidisciplinar que combina a medicina, a farmácia, a física, a química a matemática, a ciência computacional (informática) e todos os ramos da engenharia no desenvolvimento de instrumentação que possibilite a aplicação das técnicas de medicina nuclear.

2.7.1 Aplicações da Medicina Nuclear

Como já foi dito, a Medicina Nuclear é uma especialidade médica, que faz o uso de técnicas de imagiologia não invasivas para avaliar a função e a morfologia dos órgãos, tumores ou tecidos.

Essas técnicas não invasivas consistem na administração de radiofármacos para obtenção de imagens anatómicas e funcionais de certos órgãos. O resultado da técnica é obtido mediante a medição da radiação emitida pelo radiofármaco que atravessa o organismo (radiação interna emitida), ao contrário das técnicas radiológicas convencionais, que medem a absorção da radiação aplicada externamente.

A Medicina Nuclear não utiliza agentes de contraste para a obtenção de imagens e sim marcadas com radionuclídeos. Estes traçadores/marcadores podem ser injectados ou ingeridos, dependendo do tipo do estudo a ser realizado.

Na Medicina Nuclear a dose de um radiofármaco necessária a um exame é muito mais baixa do que a dose de agentes de contraste utilizada em outras técnicas de diagnóstico, tais como a radiografia e a ressonância magnética nuclear (RMN), ou seja, a massa dos agentes de contraste que se introduz no organismo quando se utiliza um radiofármaco, em Medicina Nuclear, é mínima, não provocando quaisquer problemas de alergia ou toxicidade. Por isso os exames de medicina nuclear, apresentam menor resolução “à nível dos detalhes anatómicos” que as outras técnicas diagnósticas como a Ressonância Magnética Nuclear (RMN) e a Radiografia (raios X).

Mas, em contrapartida, as imagens de medicina nuclear apresentam alto contraste porque os radiofármacos localizam-se bem no órgão de interesse permitindo assim obter imagens que proporcionam a avaliação funcional dos órgãos. Contudo, para determinados diagnósticos, as técnicas de Medicina Nuclear e as e as técnicas radiológicas podem considerar-se complementares.

Exemplo dum procedimento em Medicina Nuclear:

O Iodo -131, quando é lançado na corrente sanguínea, fica concentrado em maior quantidade na tiróide, pois é detectado na glândula tiróide, pois essa glândula concentra-o (após absorção intestinal), este facto é usado para diagnosticar lesões nesta glândula, essa substância pode ser então “acompanhada” por detectores de radiação.

Os métodos aplicados pela medicina nuclear são seguros e indolores. É administrada uma pequena quantidade de material radioactivo. Normalmente esse material é acoplado a um fármaco que tem um órgão alvo.

O material é normalmente injectado na corrente sanguínea ou ocasionalmente pode ser dado por via oral, ou inalado. O paciente deve aguardar até o material chegar ao órgão desejado. Isso pode levar de 15 minutos a 4 horas. Exemplo: para o caso do iodo (estudo da tiróide) a imagem pode ser obtida 20 a 30 minutos após a administração do radiofármaco.

2.7.2 Modalidades de Obtenção das Imagens

A imagem em Medicina Nuclear pode ser obtida nas seguintes modalidades:

- Estáticas: Imagens planas que podem ser adquiridas em: *spots* segmentares (exemplo: exames de tiróide), *scans* de corpo inteiro (exemplo: cintilografias ósseas e pesquisas de metástases);
- Dinâmicas: Várias imagens, em pequenos intervalos de tempo, úteis para a obtenção por exemplo do fluxo sanguíneo dos ossos, dos rins, das vias biliares e estudo do refluxo gastro-esofágico e do esvaziamento gástrico.
- Tomográficas (SPECT e PET): Várias imagens do mesmo segmento corporal, em torno de uma órbita de 180 a 360°, com reconstrução posterior em 3D e segundo os planos sagital, coronal e axial ou outros.

2.7.3 Áreas de Aplicação da Medicina Nuclear

- Área Diagnóstica;
- Área Terapêutica.

Na Área Diagnóstica: Para aplicações de diagnóstico em Medicina Nuclear utilizam-se radiofármacos que apresentam na sua constituição radionuclídeos emissores de radiação γ ou emissores de positrões (β^+), já que o decaimento destes radionuclídeos dá origem a radiação

electromagnética penetrante, que consegue atravessar os tecidos e pode ser detectada externamente. [16]

Na área diagnóstica pode recorrer-se aos métodos tomográficos para aquisição de imagens em Medicina Nuclear.

Na SPECT (*Single photon emission computed tomography*) há utilização de radionuclídeos emissores gama (γ) - (Tc-99m, I-123, Ga-67, Tl-201). As imagens de SPECT são obtidas geralmente utilizando gama-câmaras (convencionais) com dois detectores em ângulo (90° , 180° , 360° , etc.) com o órgão alvo do paciente, associadas a computadores que fazem a aquisição e o tratamento de dados, bem como a um sistema que permite visualizar e registar as imagens. Esta técnica produz uma imagem tomográfica, que mostra a distribuição da radiação no corpo do paciente, à medida que o detector vai rodando até 180° ou 360° à sua volta. É possível a obtenção de imagens nos diversos planos anatómicos. A vantagem principal desta técnica é a maior sensibilidade, resultado da melhor resolução espacial da imagem do órgão.

O procedimento mais comumente usado em medicina nuclear na área diagnóstica é a cintilografia, que consiste no registo do contorno do órgão a emitir radiação gama, X ou positrões, registo esse, feito por meio de um detector especial de radiação (*cintiscanner*) colocado no exterior, recebendo a distribuição topográfica da radioactividade nas diferentes partes do órgão. O cintigrama assim obtido apresenta-se sob a forma de uma série de pontos que determinam as zonas captadoras do produto radioactivo.

Este procedimento permite estabelecer ou dar precisão ao diagnóstico de diferentes formações patológicas (quistos, abscessos, metástases) ou avaliar o estado funcional de um órgão.

É utilizado nomeadamente na exploração da tiróide, do fígado, do rim, do coração, do pulmão e do cérebro. Esse procedimento é realizado normalmente utilizando uma gama-câmara ou câmara de cintilação.

A gama-câmara é um equipamento dotado de um cristal de Iodeto de Sódio (NaI) e activado com Tálcio (Ti), que interage com a radiação emitida pelo paciente, produzido um efeito fotoeléctrico, que é amplificado por válvulas fotomultiplicadoras, transformado em pulsos eléctricos que são processados por sistemas especiais de computador e convertidos em imagens, que então, são avaliadas pelo médico.

A PET (*Positron emission tomography*), é uma técnica de imagem que utiliza pequenas quantidades de radioactividade para estudos fisiológicos. Os radiofármacos são introduzidos no organismo e um tomógrafo PET é usado para produzir uma imagem mostrando a

distribuição biológica do fármaco. A diferença é que os radiofármacos para PET emitem positrões ao invés dos fótons utilizados nos estudos de medicina nuclear convencionais. Estes positrões percorrem pequenas distâncias (1-2 [mm]) no tecido, antes de colidirem com um electrão, sendo aniquilados no processo o que resulta na emissão de dois raios gama de 511keV em direcções opostas. A maioria dos radioisótopos utilizada em PET possui meia-vida de 2 a 110 minutos. Uma das grandes vantagens do PET é que alguns dos átomos que podem ser utilizados nas marcações são os mesmos que ocorrem naturalmente em moléculas orgânicas importantes do organismo, tais como o oxigénio, nitrogénio e carbono. É possível marcar-se compostos como neuro-transmissores, açúcares ou mesmo sintetizar compostos (análogos) de interesse diagnóstico.

A tomografia de emissão com positrões “vê” as moléculas naturais a serem biologicamente metabolizadas pelos órgãos sujeitos a investigação.

Os estudos PET utilizam radionuclídeos, produzidos em ciclotrão (exemplo: o Flúor-18 na forma fluordesoxiglucose-FDG-F18 é o agente mais usado). Um *scanner* PET contém anéis de detectores posicionados em volta do doente. Podendo conter milhares de pequenos detectores - cada um deles munidos de um pequeno cristal (exemplo: de 3x3 [mm]), esses detectores são constituídos por exemplo por germanato por bismuto que é mais denso que o NaI. Dado que a detecção é feita por coincidência, não sendo necessária colimação, o equipamento PET apresenta melhor resolução espacial que a gama-câmara também apresenta melhor resolução que a gama-câmara.

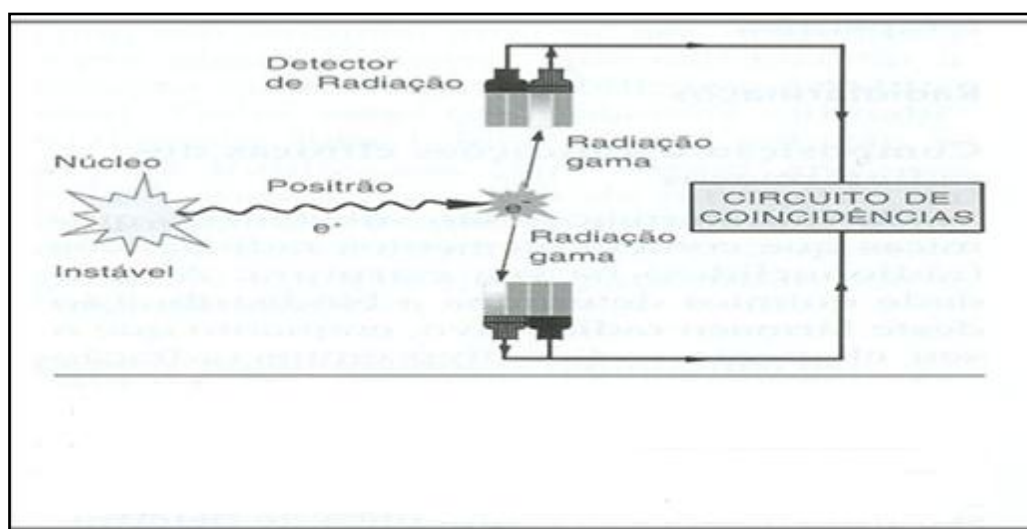


Figura 12 - Princípio básico de funcionamento PET.

O sistema PET usa detectores múltiplos distribuídos em círculo, cada um ligado ao que se encontra na posição oposta. Um radionuclídeo desintegra-se emitindo um positrão, que após percorrer uma pequena distância na ordem dos 2 a 3 milímetros interactivam com um electrão dando origem a dois fotões (radiação gama) de 511KeV que atingem simultaneamente os detectores diametralmente opostos ocorrendo a detecção no circuito de coincidências.

A imagem cintilográfica obtida a partir da radiação detectada permite conhecer a distribuição do radiofármaco no organismo e quantificar a sua fixação em vários órgãos ou tecidos, permitindo o diagnóstico clínico.

A área com maior actividade (áreas quentes – onde há uma hiperfixação do radiofármaco) é identificada gerando-se uma imagem 3D, permitindo assim avaliar o estado funcional dos órgãos.

Na área Terapêutica: Em termos de terapia, a Medicina Nuclear utiliza radiofármacos, que têm na sua composição um radionuclídeo, que emite radiação ionizante. O efeito desta radiação sobre os tecidos ou órgãos alvo promove a destruição das células. A captação do radiofármaco no órgão alvo deve ser selectiva, de modo a minimizar os efeitos secundários, que são uma das grandes desvantagens da radioterapia externa em que é delicado controlar a dose de radiação fornecida, especialmente para tratamento de metástases disseminadas.

No caso da radioterapia externa, os tecidos saudáveis estão também expostos a elevadas doses de radiação, o que pode aumentar a incidência de leucemias e cancros secundários. [16]

2.7.4 Precauções Operacionais

Para a utilização de substâncias radioactivas para fins diagnósticos há a necessidade de haver técnicos responsáveis (físicos, médicos especialistas, enfermeiros ou engenheiro biomédico). Além disso é necessária a aprovação de um plano de protecção radiológica aprovado pelos órgãos competentes (Instituto Tecnológico e Nuclear – ITN), onde constam as medidas para se evitar exposições radioactivas desnecessárias e ainda a gestão dos resíduos radioactivos.

A sala de tratamentos caracteriza-se, por norma, por uma ambiência agradável e por um conjunto de especificações técnicas relacionadas com a protecção radiológica por exemplo, as paredes têm de ser revestidas a chumbo.

Os resíduos radioactivos são acondicionados e mantidos em quarentena durante 10 vezes o tempo do seu decaimento radioactivo, sendo então são colocados no lixo comum.

Todos os médicos e técnicos envolvidos na administração dos radiofármacos devem utilizar dosímetros pessoais, com a finalidade de se avaliar a exposição radioactiva recebida durante o período de um mês (detecção de radiação alfa, beta, gama e raio X).

Como em medicina nuclear existe um risco de exposição excessiva a radiações, estes técnicos são regularmente sujeitos a exames de controlo médico e vêm-se obrigados ao cumprimento rigoroso das regras de segurança e protecção, nomeadamente o uso de diversos acessórios de protecção (como luvas e aventais) aquando do manuseio e administração de substâncias radioactivas e têm que a medir regularmente a exposição das radiações através de instrumentos próprios para o efeito (dosímetros de área e individuais). [21]

2.8 Radiofarmacia

A radiofarmacia é um ramo da Farmacologia que abrange a obtenção, produção, preparação e controlo da qualidade dos radiofármacos utilizados em diagnósticos e terapêutica. Ou seja, a prática da radiofarmacia é composta por vários domínios que começam: na obtenção, composição, garantia de qualidade, fornecimento, distribuição, segurança, monitorização de resultados, pesquisa e desenvolvimento de radiofármacos. [2]

Os radiofármacos são compostos, sem acção farmacológica, que têm na sua composição um radionuclídeo e são utilizados em Medicina Nuclear para diagnóstico e terapia de várias doenças (European Pharmacopeia, 2005).

Os radiofármacos são substâncias que quando adicionadas aos radioisótopos, passam a ser chamadas de radiofármacos marcados. Apresentando afinidades biológicas por determinados órgãos do corpo e são utilizados para transportar a substância radioactiva para o órgão a ser estudado.

A entidade química determina a biodistribuição do radiofármaco, enquanto que o seu elemento radioactivo emite radiação para obtenção da imagem em termos diagnósticos (radiação gama, X e β^+) ou para aplicabilidade terapêutica (partículas α e β^-). [2]

2.8.1 Processo de Administração do Radiofármaco

Segundo as técnicas de medicina nuclear o processo de administração de radiofármacos resume-se à seguinte sequência:

- Obtenção de uma história clínica breve e explicação do exame ao paciente, onde é informado que vai ser injectado com um produto radioactivo (radiofármaco);
- Administração de radiofármaco, dependendo do órgão em análise.

- Isolamento do doente até que se realize a imagem, se o doente trazer acompanhante, este terá que o abandonar podendo o doente estar apenas com companheiros que receberam o produto radioactivo;
- Realização do exame de Medicina Nuclear (Convencional, PET ou SPECT);
- Após o exame, o doente ficará com um nível de radiação que vai diminuindo ao longo do tempo;
- Processamento das imagens em computador.

2.8.2 Vias de Administrações do Radiofármaco.

Os radiofármacos são, normalmente preparados como soluções estéreis (ausência de microrganismos viáveis) e apirogéneas (livres dos produtos metabólicos das bactérias/endotoxinas) para administração endovenosa. Mas também se podem considerar outras vias de administração, tais como oral, injeção, subcutânea e inalação. [2]

2.8.3 Acções Farmacológicas e Reacções Adversas dos Radiofármacos

Os radiofármacos não têm acção farmacológica, porque como já foi referido anteriormente as doses administradas variam entre picogramas (10^{-12} g) e nanogramas (10^{-9} g) por quilograma da massa corporal.

No entanto em Medicina Nuclear não ocorrem efeitos farmacológicos, uma vez que a quantidade de radiofármaco ingerida ou injectada está relacionada com o tipo de cintilografia e é normalmente tão baixa que não há perigo de interferir significativamente nos processos fisiológicos normais.

A quantidade desse material radioactivo que é introduzida, é controlada, de forma que o exame seja eficiente, mas que apresente riscos mínimos ao paciente (princípio ALARA “*As Low As Reasonably Achievable*”).

As reacções adversas são raras [3 em ($10^4 - 10^6$) administrações], não só porque as doses administradas ao paciente são muito baixas/pequenas como também pelo número limitado de vezes em que lhe são administradas. [2]

2.8.4 Períodos de Semi-desintegração dos Radiofármacos

Período de meia-vida físico ($T_{1/2}$) – é o período de tempo necessário para que a actividade dum elemento radioactivo seja reduzida à metade da actividade inicial. Isso significa que, para cada meia-vida que passa, a actividade vai sendo reduzida à metade da anterior, até atingir um valor insignificante. Dependendo do valor inicial, em muitas fontes radioactivas utilizadas em laboratórios de análise e pesquisa, após 10 (dez) meias-vidas, atinge-se esse nível. Entretanto, não se pode confiar totalmente nessa “prescrição” e sim numa medida com um detector apropriado, pois, nas fontes usadas em indústrias e na medicina, mesmo após 10 meias-vidas, a actividade da fonte ainda é geralmente muito alta. Cada radionuclídeo tem uma única meia-vida e o ($T_{1/2}$) deve ser adequado para preparar o radiofármaco, administrar ao paciente e realizar a imagem. [23]

- Período de meia-vida biológica (T_b): Tempo necessário para que o órgão, tecido ou corpo elimine 50% da substância radioactiva. É determinada pela via de administração e pelo metabolismo da substância radioactiva.

- Período de meia-vida efectiva (T_e): Tempo necessário para que se reduza metade (50%) a dose de radiofármaco administrada, dependendo directamente do $T_{1/2}$ e do T_b . O T_e é sempre menor do que T_b ou $T_{1/2}$ sendo muito similar ao menor deles desde que o outro seja muito longo. Em diagnóstico o período de meia-vida efectiva deve ser de 1 a 1,5 vezes o tempo da imagem, para possibilitar uma boa aquisição. [2]

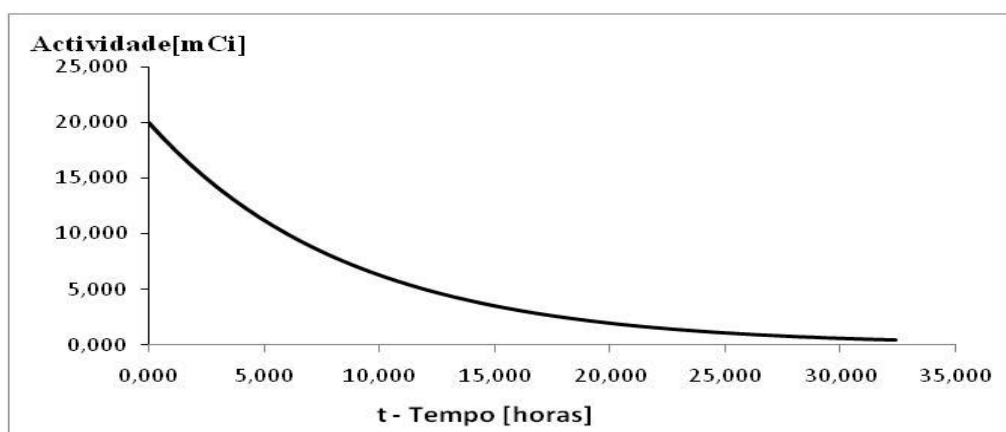


Figura 13 – Gráfico representativo do decaimento dum radionuclídeo ao longo do tempo ($T_{1/2}$)

Quando um radiofármaco é introduzido num sistema biológico, dois processos promovem a redução da radioactividade no corpo. Um deles está sempre presente na redução da radioactividade por causa do decaimento físico do radionuclídeo ($T_{1/2}$), e não há meio de parar, retardar ou acelerar este processo (o tempo de meia-vida). O outro, é a eliminação biológica do material (T_b). O tempo de meia-vida físico e o tempo de meia-vida biológico devem ser considerados em conjunto quando da administração de um elemento radioactivo num ser vivo.

Sendo que o termo T_e inter-relaciona-se os outros dois períodos de semi-desintegração ($T_{1/2}$ e T_b):

$$T_e = \frac{T_{1/2} \times T_b}{T_{1/2} + T_b} \Leftrightarrow \frac{1}{T_e} = \frac{1}{T_{1/2}} + \frac{1}{T_b} \quad (10)$$

2.8.5 Características Ideais de um Radiofármaco

As características desejáveis para um radiofármaco são:

- Facilidade de produção, rapidez na sua obtenção e baixo custo;
- Meia-vida efectiva (T_e) suficientemente curta para minimizar a exposição do doente à radiação, mas deverá ser suficientemente longa para permitir finalizar o processamento de imagem (radiofármacos para diagnóstico).
- Os radiofármacos utilizados em terapêutica devem emitir partículas α e β^- . Uma emissão da radiação γ em simultâneo será ideal, podendo assim fazer-se imagens que dão a localização do radiofármaco e o seu controlo pós-terapêutico. Ou seja a radiação simultânea γ constituirá uma vantagem, pois permite visualizar a distribuição *in vivo* do radiofármaco que é utilizado na terapia, mas por outro lado obriga ao internamento do doente por algum tempo em quarto apropriado.
- Nos estudos de imagem deve ser capaz de incorporar um radionuclídeo emissor gama com emissão na ordem dos 80 a 300 [KeV] ou seja equivalente a 1.3×10^{-14} [J] ou $4.80653199 \times 10^{-14}$ [J]. Isto porque os raios γ com energia inferior a 80 keV são absorvidos pelos tecidos e não são detectados exteriormente. Por outro lado, quando a sua energia é superior a 300 keV a eficiência dos detectores actualmente existentes baixa e daí resultam imagens de má qualidade; [2]

- Permitir uma localização rápida no órgão alvo, metabolização e excreção eficientes, de forma a aumentar o contraste da imagem e reduzir a dose de radiação absorvida pelo paciente; [2]

- Ser atóxico e não conter radionuclídeos contaminantes.

2.8.6 Tipos de Radiofármacos

Os tipos de radiofármacos dependem da área da sua aplicação na medicina nuclear:

a) Os radiofármacos para diagnóstico;

b) Os radiofármacos para terapia.

- Radiofármacos para diagnóstico: Para aplicações de diagnóstico em Medicina Nuclear utilizam-se radiofármacos que apresentam na sua constituição radionuclídeos emissores de radiação γ ou emissores de positrões (β^+), já que o decaimento destes radionuclídeos dá origem a radiação electromagnética penetrante, que consegue atravessar os tecidos e pode ser detectada externamente. [16]

As energias mínimas necessárias para ionizar os átomos mais frequentes nas moléculas orgânicas (C, O, H e N) variam entre 11 e 15 [eV]. [2]

Existem vários radiofármacos usado em diagnósticos e são classificados em radiofármacos de perfusão (ou de 1ª Geração), e os radiofármacos específicos (de 2ª Geração).

Os radiofármacos de perfusão são transportados no sangue e atingem o órgão alvo na proporção do fluxo sanguíneo. Não têm locais específicos de ligação e pensa-se que são distribuídos de acordo com tamanho e carga do composto.

Actualmente são os radiofármacos específicos ou de 2ª geração que detêm a atenção da investigação na área da química radiofarmacêutica. [16]

Os radiofármacos de perfusão apresentam um conjunto de características que permitem uma fixação electiva: rápida eliminação sanguínea, elevada captação no órgão alvo (aproximadamente 60%, 2 - 3 horas após a sua administração) e uma profusa eliminação urinária.

A sua fixação reflecte a actividade metabólica e a vascularização.

Alguns dos exemplos de radiofármacos para terapia são os radiofármacos utilizados para estudar a perfusão pulmonar macroagregados de Albumina (MAA) “marcados” pelo tecnécio

(Tc-99m) ou seja, MAA-Tc-99m. No estudo da perfusão pulmonar são administradas geralmente 400.000 partículas (150 MBq / 4,05 mCi), via endovenosa, que se vão localizar na rede capilar pulmonar.

As imagens são efectuadas com os pacientes em posição ortogonal, em seis incidências: posterior, anterior, oblíquas posteriores e oblíquas anteriores.

Um outro exemplo de radiofármacos são os utilizados para estudar e avaliar a função renal: MAG3-Tc-99m (100-200MBq/2.7-5.4mCi) com: MAG3-Mercaptoacetilglicilglicilglicinina.

O MDP-Tc-99m, HMDP-Tc-99m são radiofármacos constituídos por difosfatos (MDP – Metilenodifosfonato e HMDP – Hidroximetilenodifosfonato) “marcados” pelo Tc-99m, semelhantes aos pirofosfatos, fixam-se nos ossos (nos cristais de hidroxiapatite), pelo mecanismo de quimioadsorção (adesão de moléculas de um fluido a uma superfície sólida).

RADIOFÁRMACO	APLICAÇÕES
^{99m} Tc-Per tecnato de sódio ¹³¹ I-iodeto de sódio ¹²³ I-iodeto de sódio	1. Agentes da tiróide Carcinoma da tiróide e metástases e hipertireoidismo
^{99m} Tc-HMPAO (Ceretec®) ^{99m} Tc-ECD (Neurolite®) ¹¹¹ In-DTPA	2. Agentes cerebrais Avaliação da função cerebral Sequelas de trombose Estudo do líquido cefalorraquidiano
^{99m} Tc-Sestamibe (Cardiolite®) ^{99m} Tc-Tetrofosmina (Myoview®) ^{99m} Tc-Q12 (TechneCard®) ^{99m} Tc-PYP (TechneScan PYP®) ²⁰¹ Tl-cloreto de tálio	3. Agentes cardíacos Avaliação e localização da isquemia e necrose tecidual no enfarte do miocárdio
⁶⁷ Ga-citrato de gálio	4. Agentes tumorais Estudo de perfusão do miocárdio
¹⁸ F-FDG	Tumores primários como doença de Hodgkin, linfomas, tumor dos pulmões e melanoma. Localização de doença inflamatória aguda e infecções Tumores da cabeça e pescoço, tumor dos pulmões, linfoma, estudo do metabolismo do cérebro e coração
^{99m} Tc-lidofenina (TechneScan®) ^{99m} Tc-mebrofenina (Choletec®) ^{99m} Tc-desofenina (Hepatolite®) ^{99m} Tc-enxofre coloidal (TechneColl®)	5. Agentes hepatobiliares Avaliação da função hepática, ductos e vesícula biliar
^{99m} Tc-glico-heptonato (Glucoscan®, TechneScan Glucoheptonate®) ^{99m} Tc-DMSA ^{99m} Tc-MAG3 ^{99m} Tc-DTPA	6. Agentes renais Avaliação da função hepatobiliar Morfologia renal Morfologia e função renal Morfologia renal, avaliação do fluxo renal e taxa de filtração glomerular. Detecção de lesões cerebrais vasculares e neoplásicas
^{99m} Tc-MDP (TechneScan MDP®, Osteolite®) ^{99m} Tc-HDP (OsteoScan HDP®)	7. Agentes ósseos Detecção de zonas com osteogénese alterada e metástases de tumor pulmonar, mama e próstata
^{99m} Tc-MAA (Pulmolite®, TechneScan MAA®, Macrotec®)	8. Agentes pulmonares Avaliação da circulação pulmonar. Avaliação do sistema circulatório
^{99m} Tc-RBC ^{99m} Tc-leucócitos ^{99m} Tc-plaquetas	9. Agentes hematológicos Avaliação do <i>pool</i> sanguíneo, estudo do funcionamento ventricular, detecção de hemorragias, estudo do baço Localização de infecção e inflamação Detecção de trombose venosa

Tabela 5 – Exemplos de radiofármacos de perfusão usados no diagnóstico clínico.

[Fonte: Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, publicada em 30 de Janeiro de 2006,
http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-93322006000200002&script=sci_arttext]

Os radiofármacos ditos específicos (2ª geração) contêm moléculas biologicamente activas, que se ligam a receptores celulares e que devem manter a sua bioespecificidade mesmo após ligação ao radionuclídeo. Assim, nestes radiofármacos, a fixação em tecidos ou órgãos é determinada pela capacidade da biomolécula reconhecer receptores presentes nessas estruturas biológicas.

- Os radiofármacos para terapia são radiofármacos administrados a pacientes na área terapêutica, e têm como finalidade destruição de tecidos doentes ou cancerígenos. Alguns factores que influenciam a captação do radiofármaco no órgão alvo são a afinidade do radiofármaco pelo órgão, a vascularização do órgão e a forma como é feita a administração do radiofármaco.

RADIOFÁRMACO	APLICAÇÕES
1. Receptores da somatostatina	
¹¹¹ In-pentetreotida (OctreoScan®)	Tumores neuroendócrinos e metástases, como gastrinoma, neuroblastoma, adenoma da pituitária, carcinoma medular da tiróide
^{99m} Tc-P829 (NeoTec®)	Tumor do pulmão
2. Receptores do SNC	
^{99m} Tc-TRODAT-1	Doença de Parkinson e esquizofrenia
3. Receptores das LDL	
¹³¹ I-NP-59	Estudo das doenças das glândulas adrenais como adenoma adrenal e doença de Cushing
4. Receptores adrenérgicos pré-sinápticos	
¹³¹ I ou ¹²³ I -MIBG	Tumores neuroendócrinos, feocromocitoma e neuroblastoma
5. Agentes tromboembólicos	
^{99m} Tc-P280 (AcuTec®)	Deteção de trombos arteriais e venosos
6. Anticorpos monoclonais	
^{99m} Tc-arcitumomabe (CEA-Scan®)	Carcinoma do cólon e reto e metástases
^{99m} Tc-nofetumomabe (Verluma®)	Tumor de pequenas células pulmonares
¹¹¹ In-satumomabe pendetida (OncoScint CR/OV®)	Tumor colorctal e dos ovários
¹¹¹ In-capromabe pendetida (ProstaScint®)	Tumor primário da próstata, metástases e hipertrofia da próstata
¹¹¹ In-imciromabe pendetida (MyoScint®)	Deteção de áreas necrosadas no enfarte do miocárdio

Tabela 6 - Exemplos dos radiofármacos específicos utilizados no diagnóstico clínico.

[Fonte: Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, publicada em 30 de Janeiro de 2006, http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-93322006000200002&script=sci_arttext]

Os radionuclídeos emissores de partículas β^- , são os mais utilizados em terapia, uma vez que estas partículas, permitem uma dose de radiação uniforme apesar da sua deposição nos tecidos alvo (tumores) ser heterogénea.

Os radionuclídeos emissores de partículas α são os escolhidos quando se pretende que a radiação tenha um pequeno alcance. [16]

O Estrôncio-89 e o Samário-153 - EDTMP são emissores beta positivo e que se localizam no osso sendo portanto muito úteis na terapia paliativa da dor no caso de metástases osteoblásticas, com: EDTMP – Etilenodiaminatetrametilfosfato.

RADIOFÁRMACO	APLICAÇÕES
	1. Agentes da tiróide
^{131}I -iodeto de sódio	Tratamento do hipertiroidismo e carcinoma papilar e folicular da tiróide
	2. Agentes tumorais de cavidades
^{32}P -fosfato de cromo coloidal	Tratamento de metástases intraperitoneais, como tumor dos ovários, renal, gastrointestinal
	3. Agentes tumorais ósseos
^{32}P -ortofosfato de sódio	Tratamento paliativo da dor nas metástases ósseas
^{89}Sr -cloreto (Metastron®)	
^{153}Sm -EDTMP (Quadramet®)	
^{186}Re -HEDP ^{a)}	
$^{117\text{m}}\text{Sn}$ -DTPA ^{a)}	
	4. Agentes neurotumoriais
^{131}I -MIBG	Tratamento de tumores neuroendócrinos como o neuroblastoma ou feocromocitoma
^{90}Y -DOTA-Tyr ³ -octreotídeo	
^{90}Y -DOTA-lanreotídeo	
	5. Radioimunoterapia
^{131}I -anticorpo anti-B1 (BEXAR®)	Tratamento do linfoma não-Hodgkin
^{90}Y -MX-DTPA-anticorpo anti-B1 (IDEC-Y2B8®)	Tratamento do linfoma não-Hodgkin

Tabela 7 - Radiofármacos utilizados na terapia

[Fonte: Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, publicada em 30 de Janeiro de 2006, http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-93322006000200002&script=sci_arttext]

CAPÍTULO III – ELABORAÇÃO DE UM DOSEADOR

3.1 Introdução

O presente capítulo constitui o núcleo do trabalho do presente projecto, onde será apresentada a ferramenta informática desenvolvida para cálculo automático das doses de radiofármacos a administrar em exames/tratamentos de Medicina Nuclear. A ferramenta foi desenvolvida utilizando o *Microsoft Excel*.

Numa primeira secção será descrito o problema que conduziu à necessidade desta ferramenta. Nas secções seguintes serão descritos os fundamentos da solução implementada e o funcionamento da ferramenta desenvolvida.

3.2 Descrição do Problema

A elaboração desse trabalho prende-se com a necessidade de elaborar uma ferramenta automática e flexível capaz de calcular a dose exacta de radiofármaco a administrar a pacientes em exames/tratamentos de Medicina Nuclear. Na ausência de uma ferramenta semelhante o cálculo teria que ser feito mentalmente, sendo propenso a imprecisões, ou com “papel e lápis”, sendo demorado e igualmente propenso a erros e imprecisões.

As consequências de uma baixa dose de radiofármaco em relação ao recomendado são uma baixa absorção e, consequente uma baixa concentração do radiofármaco no órgão pelo qual tem afinidade, resultando numa imagem com baixa resolução ou num tratamento insuficiente. Já uma dose elevada de radiofármaco em relação à recomendada poderá ter consequências negativas para o paciente, para o meio ambiente e para as pessoas que tenham contacto com o sujeito doseado, uma vez que o material presente no paciente vai emitir maior quantidade de radiação que a prevista.

Tipicamente, para realizar uma sessão de exames/tratamentos é encomendada uma determinada quantidade de um radiofármaco, que deverá ser entregue a determinada hora. Ao contrário dos fármacos normais, não é possível saber antecipadamente a hora exacta a que o material será entregue e, consequentemente, devido ao decaimento radioactivo, a actividade exacta presente no radiofármaco à chegada.

Apenas após a entrega se sabe a quantidade de radiofármaco disponível (volume de solução) e respectiva actividade (expressa em mCi).

Havendo uma lista de pacientes a tratar, é necessário determinar o volume de solução a administrar a cada paciente tendo em atenção o seguinte:

- O volume a administrar deve aumentar à medida que o tempo passa para compensar a perda de actividade do radiofármaco;
- A actividade necessária deve ser ajustada à massa corporal do paciente (tipicamente, pacientes mais pesados necessitam de mais actividade para obtenção do mesmo efeito clínico).

Se a actividade do radiofármaco não for suficiente para administrar a dose de referência a todos os pacientes (situação mais frequente) poderá ser necessário administrar uma dose ligeiramente menor a cada paciente, caso em que a ferramenta fará o cálculo da dose por nivelamento. Igualmente, caso a doses fiquem muito abaixo do referenciado, o médico poderá decidir logo à partida realizar menos exames/tratamentos do que o previsto.

Estas considerações tornam o cálculo da dose algo complexo para ser feito mentalmente ou com “papel e lápis”.

Embora a experiência profissional, dê uma ajuda e pequenas imprecisões na dosagem não causem problemas práticos, a existência de uma ferramenta doseadora é uma mais-valia em termos de precisão e rapidez.

A ferramenta irá fazer o cálculo dos volumes a administrar a cada paciente partindo dos seguintes dados:

- Relativamente ao material disponível, o volume de solução entregue, a actividade à chegada e hora de chegada da solução;
- Relativamente aos pacientes, a massa corporal e a hora prevista de administração.

3.3 Solução Implementada

Como a dose a calcular será em unidades volúmicas, deve ter-se em conta o volume total de radiofármaco presente e recorrer à definição de concentração radioactiva (C) que é a actividade radioactiva por unidade de volume do radiofármaco, expressa em mCi/ml sendo igual a:

$$C = \frac{A}{V} \quad (11)$$

Onde:

$A \Leftrightarrow$ Actividade do radionuclídeo presente no radiofármaco.

$C \Leftrightarrow$ concentração radioactiva do radiofármaco.

$V \Leftrightarrow$ Mililitros de solução (radiofármaco).

Se V_0 for o volume de radiofármaco entregue e A_0 a respectiva actividade, então

$$C_0 = \frac{A_0}{V_0} \quad (11.1)$$

será a concentração radioactiva inicial.

Devido ao decaimento a concentração radioactiva diminui no tempo, pelo que, para um determinado instante, t , a concentração radioactiva é dada por

$$C_t = C_0 \cdot e^{-kt} \quad (11.2)$$

dependendo k da meia vida do radiofármaco utilizado.

Para o paciente, i , a quem foi administrado o volume V_i no instante, t ,

$$A_{it} = V_i \cdot C_t \quad (11.3)$$

traduz a dose radioactiva administrada ao paciente.

Numa situação típica, pretende-se igualar a actividade radioactiva por unidade de massa corporal que cada paciente recebe. Se M_i for a massa corporal do paciente i ,

$$\frac{A_{it}}{M_i} \quad (11.4)$$

traduzirá aquela quantidade.

Numa situação em que haja I pacientes a tratar, o objectivo da ferramenta doseadora será calcular os vários V_i (V_1, V_2, \dots, V_I) de forma a que a seguinte igualdade seja respeitada:

$$\frac{A_{1t}}{M_1} = \frac{A_{2t}}{M_2} = \dots = \frac{A_{It}}{M_I} \quad (11.5)$$

Os volumes a administrar a cada paciente podem ser obtidos resolvendo um sistema de I equações em que as primeiras $(I - 1)$ equações têm a seguinte forma:

$$\frac{A_{it}}{M_i} = \frac{A_{(i+1)t}}{M_{(i+1)}} \Leftrightarrow A_{it} \cdot M_{(i+1)} = A_{(i+1)t} \cdot M_i \Leftrightarrow A_{it} \cdot M_{(i+1)} - A_{(i+1)t} \cdot M_i = 0 \quad (11.6)$$

(com i a variar entre 1 e $I - 1$). Obviamente, para resolver o sistema, é necessário colocar os valores de A_{it} em função dos volumes, recorrendo às equações anteriormente apresentadas.

A última equação garante que a soma dos volumes administrados é igual ao volume inicial disponível:

$$V_1 + V_2 + \dots + V_I = V_0 \quad (12)$$

Para qualquer conjunto de pacientes com massas positivas, o sistema de equações é sempre possível e determinado.

Como qualquer sistema de equações lineares, também este pode ser representado na forma matricial:

$$Ax = b \quad (13)$$

sendo x o vector dos volumes a determinar. Para resolver o sistema no Excel, utilizou-se o método da matriz inversa:

$$x = A^{-1}b \quad (13.1)$$

As funções utilizadas foram as funções de manipulação de matrizes do Excel: *matriz.inv()* para determinar as matrizes inversas e *matriz.mult()* para multiplicar matrizes.

3.4 Ferramenta Desenvolvida

Tal como foi descrito na secção anterior, o doseador é uma ferramenta flexível que permite o cálculo de dosagem para um número variável de pacientes, quantidade variável de material entregue e intervalos de tempo arbitrários entre tratamentos considerando o decaimento do material radioactivo ao longo do tempo.

O bom funcionamento do doseador requer uso correcto por parte do utilizador, devendo este preencher os campos e as células obrigatórias com a introdução de dados na unidade certa (indicada em cada campo e célula). Portanto, a primeira fase da dosagem passa pela leitura cuidada das instruções presentes na ficha técnica do doseador. A segunda fase consiste na introdução de dados [o tipo de radiofármaco (radionuclídeo presente no mesmo), a actividade inicial do material, volume inicial, massas corporais e intervalos arbitrários de tempo entre dosagens] nos campos e nas células possíveis/indicadas. A última fase será a verificação e a recolha dos resultados da dosagem para aplicação aos sujeitos listados para os exames/procedimentos de Medicina Nuclear.

Exemplo: Num dia de exames está prevista a dosagem de 6 sujeitos com o radiofármaco Flúor-18, o intervalo de tempo entre as dosagens é de 20 minutos, o volume inicial do material (radiofármaco) é de 40 [ml], e a actividade à chegada é de 20 mCi. Os pacientes a serem doseados possuem as seguintes massas corporais: 78; 90; 78; 56; 55 e 63 [kg].

Dados adicionais:

- $T_{1/2}$ do radiofármaco Flúor-18: 110 minutos ou 1,83333 horas.
- Intervalo de tempo (arbitrário entre dosagens): constante, igual a 20 minutos ou 0,33333 horas.

Demonstração detalhada dos passos a seguir para efectuar a dosagem supracitada:

i) Leitura das instruções presentes na ferramenta.

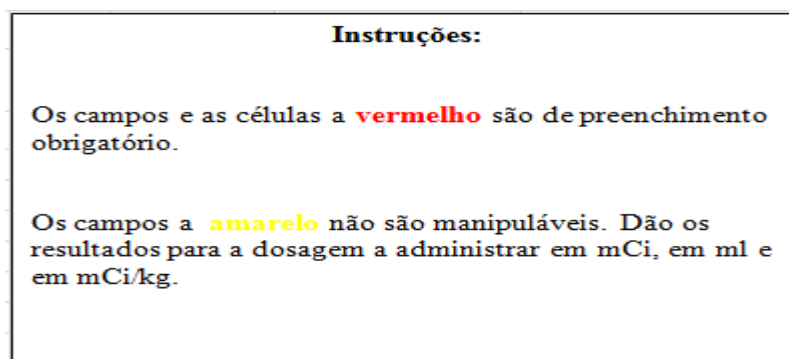


Figura 14 – Instruções para o cálculo da dosagem utilizando o doseador elaborado.

Tabela 8 – Exemplo da introdução de dados nas células da ficha técnica do doseador.

iii) Introdução das massas dos sujeitos (em kg), no respectivo campo do doseador, segundo a disposição dos sujeitos nas listas de exames (que é normalmente arbitrária).

Tabela 9 – Exemplo da introdução das massas dos sujeitos no campo “Massas” do doseador.

CAPÍTULO IV – SIMULAÇÃO DO IMPACTO ECONÓMICO DA ORDENAÇÃO DOS SUJEITOS

4.1 Introdução

No decorrer do trabalho percebeu-se de que, a ordenação dos sujeitos por ordem decrescente de massa tinha um impacto positivo na quantidade de radiofármaco necessária para tratar um conjunto de pacientes. Sendo os radiofármacos materiais caros, qualquer poupança obtida nas quantidades necessárias poderá ter um impacto económico significativo. No presente capítulo descreve-se um estudo efectuado recorrendo à simulação com vista a determinar o impacto económico da ordenação dos sujeitos tratados.

4.2 Metodologia

Para estimar o impacto da ordenação dos sujeitos na quantidade de material necessário foram geradas amostras aleatórias de massas de pacientes, sendo depois calculada a quantidade de radiofármaco necessária para administrar uma determinada dose por unidade de massa em duas situações: não ordenando os pacientes (a ordem utilizada foi a gerada aleatoriamente) e ordenando os pacientes por ordem decrescente de massa corporal. Por fim, calculou-se a diferença percentual entre as duas quantidades. Esta última grandeza é a poupança percentual induzida pela ordenação.

Para efectuar a simulação foram utilizados vários cenários para a distribuição da massa dos pacientes, os tempos de meia-vida, os intervalos entre administrações e o número de pacientes na sessão de tratamentos.

Para a distribuição da massa dos indivíduos foram utilizadas distribuições Normais com os seguintes parâmetros: médias entre 50 e 80 kg e desvios-padrão entre 2,5 e 12 kg. Como não havia informação sobre as verdadeiras características estatísticas da população, a ideia foi introduzir vários cenários para essas características, fazendo variar o *grau de variabilidade* da população, traduzida no coeficiente de variação (C_v). Este coeficiente é a razão entre o desvio padrão (σ) e a média (μ) da população, sendo útil para aferir o grau relativo de dispersão dos indivíduos em torno da média.

Os tempos de meia-vida utilizados foram de 0,5 a 10 horas, intervalo esse típico do tempo de meia-vida dos principais radionuclídeos utilizados em Medicina Nuclear. O $T_{1/2}$ tomado como referência foi de 2 horas.

Os intervalos entre administrações foram dos 15 aos 30 minutos, sendo também intervalos típicos utilizados entre administrações em procedimentos de Medicina Nuclear, o intervalo tomado como referência foi de 20 minutos.

Utilizou-se uma dose por unidade de massa de referência de valor igual à 1 mCi/kg, pois esta dose não tem influência na estimativa da percentagem de poupança média que se pretende obter.

4.3 Resultados

Na análise da influência dos parâmetros, acima referidos na poupança média fez-se variar cada um deles separadamente, mantendo os restantes como constantes (nos valores de referências arbitrados). Para cada simulação efectuada foram calculados intervalos de confiança a 95% para o valor da poupança percentual média. Como se repetiu cada simulação 400 vezes é seguro utilizar a distribuição t de Student para calcular esses intervalos. Os limites inferior e superior dos intervalos foram então calculados recorrendo a

$$\bar{x} \pm t_{n-1}(\alpha/2) \cdot \frac{s}{\sqrt{n}} \quad (14)$$

onde \bar{x} representa a poupança média estimada, s representa o erro padrão da amostra, n representa o tamanho da amostra e α o erro associado ao intervalo (neste caso, 5%).

4.3.1 Influência do Coeficiente de Variação na Poupança

Para a primeira simulação, fixaram-se os valores do tempo de meia-vida, do intervalo entre administrações e do número de indivíduos nos valores de referência e estimou-se a poupança média para cada uma das combinações de média/desvio padrão consideradas.

Na tabela seguinte são apresentados os parâmetros utilizados nas 12 combinações utilizadas e os resultados obtidos em termos de poupança média. São apresentados os parâmetros utilizados (média e desvio padrão arbitrado para o peso dos indivíduos), o coeficiente de variação médio da massa corporal, a poupança média estimada, o desvio-padrão da poupança e os intervalos de confiança a 95% para essa mesma poupança.

<i>Simulação</i>	μ [kg]	σ [kg]	\hat{C}_v [%]	\bar{x} [%]	s [%]	<i>Intervalos de confiança</i> [%]
1	50	2,50000	4,573	1,427	0,644	[1,364;1,490]
2	50	5,00000	9,258	2,862	1,211	[2,744;2,981]
3	50	7,50000	13,747	4,196	1,748	[4,024;4,367]
4	60	3,00000	4,660	1,474	0,636	[1,411;1,536]
5	60	6,00000	9,294	2,755	1,204	[2,637;2,873]
6	60	9,00000	14,111	4,311	1,882	[4,127;4,496]
7	70	3,50000	4,639	1,393	0,623	[1,332;1,454]
8	70	7,00000	9,259	2,856	1,214	[2,737;2,975]
9	70	10,50000	14,291	4,224	1,849	[4,042;4,405]
10	80	4,00000	4,537	1,446	0,633	[1,384;1,508]
11	80	8,00000	9,023	2,775	1,273	[2,650;2,900]
12	80	12,00000	13,696	4,224	1,849	[4,042;4,405]

Tabela 11 – Cálculo dos intervalos de confiança para a poupança média usando a massa corporal e desvios-padrão

Como se pode ver, as poupanças médias variam entre 1,393 e 4,311% variando de forma consistente com as alterações no coeficiente de variação.

No gráfico da figura que se segue pretende-se evidenciar como varia a percentagem de poupança em função do coeficiente de variação estimado para cada amostra gerada.

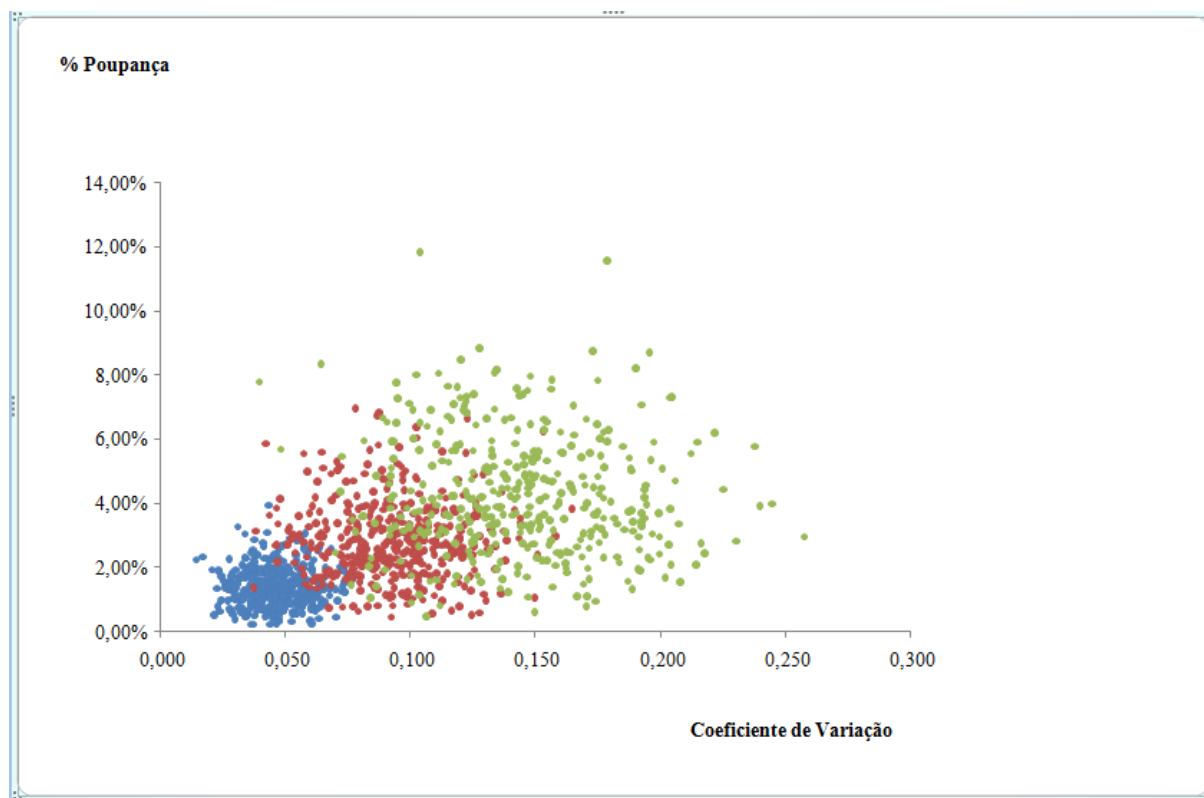


Figura 15– Exemplo influência do coeficiente de variação na poupança

São mostrados os resultados obtidos para os vários valores do desvio padrão utilizados em combinação com uma média de 70 kg (simulações 7, 8 e 9). Para os outros pesos médios utilizados na experiência poderiam ser produzidos gráficos semelhantes.

Verificou-se que quanto maior a razão entre o desvio-padrão estimado e a média estimada (coeficiente de variação estimado) maior é o valor médio da poupança, aumentado de forma aproximadamente linear. Isto significa que as poupanças são tanto mais significativas quanto a variabilidade da população de indivíduos. Por exemplo, em exames/tratamentos em que houvesse uma mistura de crianças e de adultos, seriam obtidas maiores poupanças deixando as crianças (indivíduos mais leves) para o fim. Esta poupança seria muito mais significativa do que se o peso dos indivíduos fosse muito próximo.

4.3.2 Influência do Tempo de Meia-vida na Poupança

Foram utilizados os seguintes tempos de meia-vida (para estimar a poupança média) 0,5, 1,2,3,4,6,8 e 10 horas. Para cada tempo de meia-vida utilizado na estimativa da poupança média e para exemplificar a influência do tempo de meia-vida na poupança foram considerados os valores de referência para: a média da massa corporal (70 kg), o desvio-padrão da massa corporal (7 kg), o intervalo entre administração (20 minutos) e o número de indivíduos na sessão (10).

<i>Simulação</i>	<i>Tempo de meia-vida [horas]</i>	\bar{x} [%]	s [%]	<i>Intervalo de confiança [%]</i>
13	0,5	9,0679	4,2814	[8,648;9,488]
14	1	5,3705	2,3624	[5,139;5,602]
15	2	2,8664	1,2647	[2,742;2,990]
16	3	1,9223	0,8154	[1,842;2,002]
17	4	1,4802	0,6405	[1,417;1,543]
18	6	1,0011	0,4296	[0,959;1,043]
19	8	0,721	0,3012	[0,691;0,751]
20	10	0,6042	0,2619	[0,578;0,630]

Tabela 12 – Cálculo dos intervalos de confiança para a poupança média usando os tempos de meia-vida

Os resultados obtidos estão resumidos na tabela que se segue e podem ser visualizados no gráfico da figura 16.

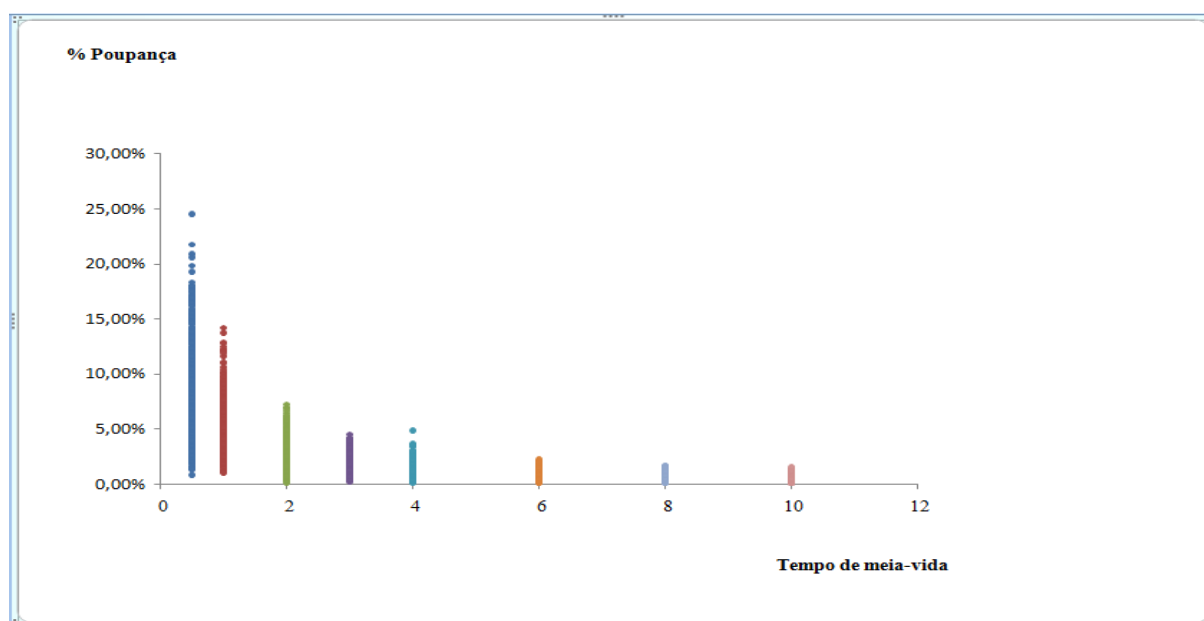


Figura 16– Exemplo influência do tempo de meia-vida na poupança

A poupança diminui à medida que aumenta o tempo de meia-vida, logo há maior poupança quando se recorre a radionuclídeos com tempo de meia-vida baixa.

4.3.3 Influência dos Intervalos entre Administrações na Poupança

Foram utilizados os seguintes intervalos entre administrações: 15 minutos (0,25 horas), 20 minutos (0,33333 horas), 25 minutos (0,41666 horas) e 30 minutos (0,5 horas), para estimar a poupança média, ademais para o exemplo anterior foram considerados os valores de referência para: a média da massa corporal (70 kg), o desvio-padrão da massa corporal (7 kg) e o tempo de meia - vida igual a 2 horas.

<i>Simulação</i>	<i>Intervalos entre administrações [minutos]</i>	\bar{x} [%]	s [%]	<i>Intervalo de confiança [%]</i>
21	15	2,086	0,932	[1,995;2,178]
22	20	2,878	1,283	[2,752;3,004]
23	25	3,632	1,592	[3,475;3,788]
24	30	4,129	1,787	[3,954;4,305]

Tabela 13 – Cálculo dos intervalos de confiança para a poupança média utilizando vários intervalos entre administração

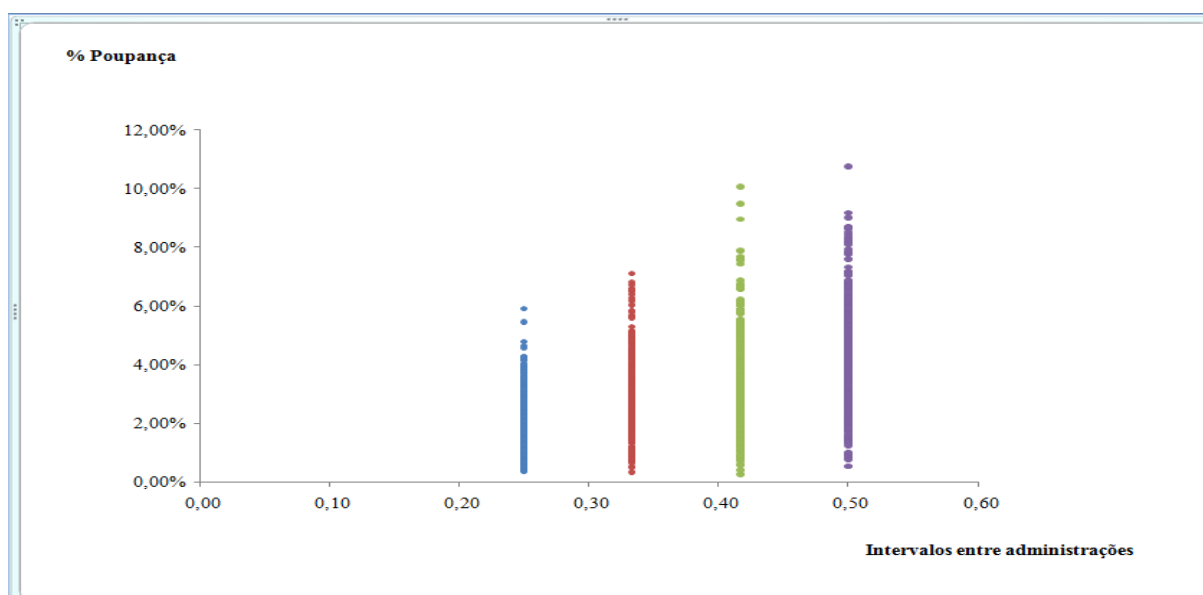


Figura 17 – Exemplo influência do intervalo entre administrações na poupança

Constatou-se portanto que a poupança tem uma relação directa com o intervalo entre administrações, para maiores intervalos considerados maior valor para a poupança obtida.

4.3.4 Influência do Número de Pacientes na Poupança.

Utilizou-se os seguintes números de pacientes na estimar a poupança média: 5,10, 15 e 20, ademais foram consideradas os valores de referência para: a média da massa corporal (70 kg), o desvio-padrão da massa corporal (7 kg) e o tempo de meia - vida igual a 2 horas.

A poupança média varia com o número de pacientes, sendo tanto maior quanto o número de pacientes considerados.

<i>Simulação</i>	<i>Números pacientes</i>	\bar{x} [%]	s [%]	<i>Intervalo de confiança [%]</i>
25	5	1,3491	0,9311	[1,258;1,441]
26	10	2,6761	1,1532	[2,563;2,789]
27	15	4,4938	1,4904	[4,348;4,640]
28	20	5,7849	1,6766	[5,620;5,949]

Tabela 14 – Cálculo dos intervalos de confiança para a poupança média usando números variáveis de pacientes

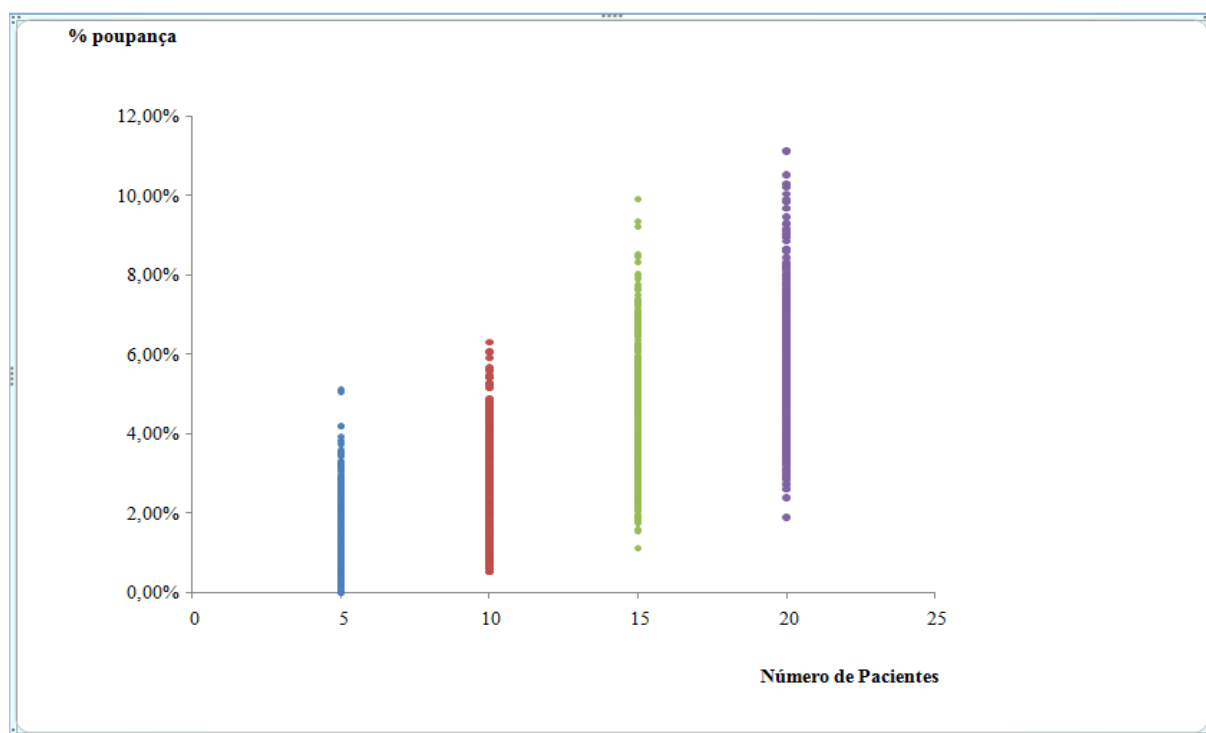


Figura 18 – Exemplo influência do número de pacientes na poupança

4.4 Comentário Final

Tal como foi dito, o valor económico dos radiofármacos é elevado. Não é invulgar uma dose de um radiofármaco de última geração custar valores na ordem dos milhares de Euros. Uma economia diária de 5 ou 10% nas quantidades necessárias poderá ter um efeito orçamental não desprezável. Em teoria, estas economias podem ser obtidas sem um grande aumento da complexidade operacional de uma unidade de tratamentos, bastando modificar o planeamento das sessões de modo a ter linha de conta o peso dos indivíduos.

CONCLUSÃO E TRABALHO FUTURO

O objectivo principal do presente trabalho era o desenvolvimento de uma ferramenta de dosagem de radiofármacos em determinadas condições operacionais. Tal objectivo foi completado como previsto.

Era sabido que a ordenação dos pacientes tinha um efeito positivo sobre as quantidades de radiofármacos necessárias à execução de exames e tratamentos.

Mediante a simulação do impacto económico na ordenação dos pacientes, verificou-se que quanto maior o tempo de meia-vida dos radionuclídeos menor é o valor da poupança obtida. Contrariamente, verificou-se de que quanto maior o intervalo entre administrações maior é a poupança obtida. Concluiu-se que, em determinadas condições, as economias obtidas com a ordenação podem ser significativas. Estes resultados são de toda a utilidade pois poderão ser considerados no agendamento desses exames.

Como trabalho futuro sugere-se a melhoria da ferramenta, introduzindo, por exemplo, doses de referência para os vários exames e variação não linear da dosagem por unidade de massa, utilizada, esporadicamente, em alguns exames. Igualmente, a simulação poderia ser aprofundada para radiofármacos específicos e condições operacionais diferentes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Livros:

- [1] Alfonso R. Gennar, Tradução de: Remington, A Ciência e a Prática da Farmácia 20ª EDIÇÃO, Editora Guanabara Koogan S.A, Travessa do Ouvinor, 11 Rio de Janeiro, RJ-CEP 20040-040, Ano 2000.
- [2] João Martins Pisco e Luís Aires de Sousa, Noções Fundamentais de Imagiologia, Editora: Lidel edições técnica Lda, Setembro de 1998, ISBN: 972-757-093-3.
- [3] Maria Helena Cêncio da Fonseca de Silva Sousa, Química: Radioactividade Elementos Radioactivos, Livraria Almedina Editora Coimbra 1975.
- [4] Daniel Reger, Scott Goode, Edward Mercer, Química: Princípios e Aplicações, Tradução de: António Pires de Matos, Isabel Santos, João Paulo Leal, Joaquim Marçalo, Noémia Marques e Rui Henriques do Instituto Superior Técnico (ISL) da UTL, Serviço de Educação, Fundação Calouste Gulbenkian Av. De Berna | Lisboa, Dezembro de 1997, ISBN: 972-31-0773-2
- [5] Raymond Chang, Química 5ª Edição, Tradução de: Joaquim J. Maura Ramos, Mário Berberan e Santos, Anabela Fernandes, Benilde Saramago, Eduardo Pereira e João Filipe Mano do Instituto Superior Técnico – UTL Editora McGraw-Hill de Portugal, Lda, 2724-512 Amadora, 1994, ISBN: 972-9241-68-6
- [6] Russel B. John, 2ª Edição, Volume 1, Tradução de: Márcia Guekezian, Maria Cristina Ricci, Maria Elizabeth Brotto, Maria Olívia A. Mengod, Paulo César Pinheiro, Sonia Braunstein Faldini, Wagner José Saldanha. Editora: MAKRON Books do Brasil Editora Ltda, São Paulo, Rua Tabapuã, 1105, Itaim Bibi, CEP 04533-905

Sitografia/ Referências não publicadas retiradas da internet:

- [7] <http://www.spmn.org/page06pt.asp>, acedido em 08/03/2010
- [8] <http://dicionario.babylon.com/medicina%20nuclear/> acedido em 23/04/2010
- [9] <http://www.bayerscheringpharma.com.br/site/homem/radiologia-meiosdecontraste/medicinanuclear.fss>, acedido em 05/03/2010
- [10] http://en.wikipedia.org/wiki/Henri-Alexandre_Danlos, acedido em 12/03/2010
- [11] http://pelicano.ipen.br/PosG30/TextoCompleto/Alessandro%20Martins%20da%20Costa_M.pdf, acedido em 08/03/2010
- [12] https://net.ci.uc.pt/imprensa_uc/catalogo/investigacao/CAP_1.pdf, acedido em 21/03/2010

- [13] decs.bvsalud.org/cgi-bin/wxisl660.exe/decserver/?IsisScript=../cgi-bin/decserver/decserver.xis&search_language=p&interface_language=p&previous_page=homepage&task=exact_term&search_exp=Fonte%20Radioativa%20Selada , acessado em 21/03/2010
- [14] medicosdeportugal.saude.sapo.pt/action/10/glo_id/2368/menu/2/, acessado em 19/03/2010
- [15] www.osvaldo.med.br/medicina/mednuc/03_Radiofarmaco.pdf, acessado em 23/02/2010
- [16] <http://www.scielo.br/pdf/rbcf/v42n2/a02v42n2.pdf>, Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, Rita Oliveira, Delfim Santos, Domingos Ferreira, Pedro Coelho, Francisco Veiga.
- [17] <http://arjuna.ist.utl.pt/dissertacoes/entrega/teses/46726/TeseNDefinitiva.pdf>, Catarina Alexandra Soares Simões.
- [18] <http://www.coladaweb.com/fisica/ondas/raios-x> ; Autoria: Luciana Lisboa Rosa, acessado em 24 de Maio de 2010
- [19] http://translate.google.pt/translate?hl=ptBR&sl=en&tl=pt&u=http%3A%2F%2Fen.wikipedia.org%2Fwiki%2FParticle_accelerator&anno=2
- [20] http://www.google.pt/search?hl=pt-BR&rlz=1T4TSEA_pt-BRPT344PT344&q=Uma+vez+que+a+manipula%C3%A7%C3%A3o+destes+compostos+%E2%80%93+radiof%C3%A1rmacos++exigia+s%C3%B3lidos&aq=f&aql=&oq=&gs_rfai=,Instituições: Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa e Escola Superior de Tecnologia da Saúde do Porto, acessado em 20 de Junho de 2010
- [21] <http://www.scribd.com/doc/5018993/Medicina-Nuclear>, acessado em 20 de Abril de 2010
- [21] <http://www.scribd.com/doc/5018993/Medicina-Nuclear>, acessado em 23 de Abril de 2010
- [21] <http://www.scribd.com/doc/5018993/Medicina-Nuclear>, acessado em 20 de Junho de 2010
- [21] <http://www.scribd.com/doc/5018993/Medicina-Nuclear>
- [22] http://www.ccs.saude.gov.br/visa/publicacoes/arquivos/P5_Radia%C3%A7%C3%B5es.pdf
- [23] <http://www.cnen.gov.br/ensino/apostilas/radio.pdf>